

Aus dem Zentrum für Rheumapathologie in Mainz
Leiter: Prof. Dr. med. H.-G. Faßbender

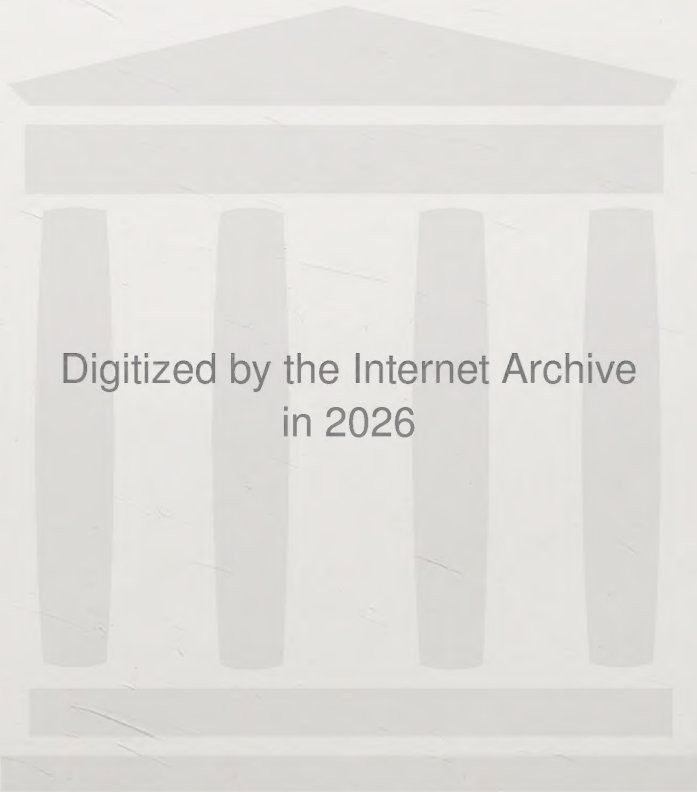
**VERGLEICHENDE HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
VON
GRANULOMA ANULARE UND CP-NEKROSEN DER HAUT**

Inaugrualdissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

Harald Heß
aus Lörrach

Mainz
1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Zentrum für Rheumapathologie in Mainz

Leiter: Prof. Dr. med. H.-G. Faßbender

VERGLEICHENDE HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN VON
GRANULOMA ANULARE UND CP-NEKROSEN DER HAUT

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Harald Heß

aus Lörrach

Mainz

1979

Dekan: Professor Dr. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. H.-G. Faßbender

2. Gutachter: Professor Dr. G. W. Korting

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 11. 79



Meinen Eltern,
Erika,
Heidi und Thomas
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	1
1. Allgemeines	1
2. Granuloma anulare	2
2.1 Histologische Kurzbeschreibung	2
2.2 Historisches und Erstbeschreibung	3
2.3 Klinisches Bild	5
2.4 Ätiologie	6
2.5 Pathogenese	7
3. Rheumaknoten	9
3.1 Histologische Kurzbeschreibung	9
3.2 Historisches und Erstbeschreibung	9
3.3 Klinisches Bild	11
3.4 Ätiologie und Pathogenese	12
II. FRAGESTELLUNG	16
III. MATERIAL UND METHODE	17
1. Material	17
1.1 Granuloma anulare	17
1.2 Rheumaknoten	17
2. Methode	22
2.1 histologisch	22
2.1.1 Granuloma anulare	22
2.1.2 Rheumaknoten	24
2.2 formalisierte Morphologie	24
IV. ERGEBNISSE	25
Formalisierter Vergleich	25
1. Alter der Patienten	25

1.1 Granuloma anulare	25
1.2 Rheumaknoten	26
2. Geschlecht	27
2.1 Granuloma anulare	27
2.2 Rheumaknoten	27
3. Lokalisation	27
3.1 Granuloma anulare	27
3.2 Rheumaknoten	28
4. Serologie und Blutgerinnung	29
4.1 Granuloma anulare	29
4.2 Rheumaknoten	29
5. Alter der Veränderungen bei der Excision	29
5.1 Granuloma anulare	29
5.2 Rheumaknoten	30
6. Sitz und Art der Veränderungen	30
6.1 Granuloma anulare	30
6.2 Rheumaknoten	31
7. Form und Art der Nekrosen	32
7.1 Granuloma anulare	32
7.2 Rheumaknoten	32
8. Zellulärer Randwall	33
8.1 Granuloma anulare	33
8.2 Rheumaknoten	33
9. Zelluläres Randinfiltrat	34
9.1 Granuloma anulare	34
9.2 Rheumaknoten	35

10. Neubildung von Blutgefäßen	35
10.1 Granuloma anulare	35
10.2 Rheumaknoten	36
 V. DISKUSSION	 37
Formalisierter Vergleich	37
 1. Alter der Patienten	 37
1.1 Granuloma anulare	37
1.2 Rheumaknoten	40
1.3 Vergleich	43
 2. Geschlecht	 45
2.1 Granuloma anulare	45
2.2 Rheumaknoten	45
2.3 Vergleich	46
 3. Lokalisation	 46
3.1 Granuloma anulare	46
3.2 Rheumaknoten	47
3.3 Vergleich	48
 4. Serologie und Blutgerinnung	 48
4.1 Granuloma anulare	48
4.2 Rheumaknoten	49
4.3 Vergleich	49
 5. Alter der Veränderungen bei der Excision	 50
5.1 Granuloma anulare	50
5.2 Rheumaknoten	50
5.3 Vergleich	50
 6. Sitz und Art der Veränderungen	 51
6.1 Epidermis	51
6.1.1 Granuloma anulare	51

6.1.2 Rheumaknoten	53
6.1.3 Vergleich	53
6.2 Corium	54
6.2.1 Granuloma anulare	54
6.2.2 Rheumaknoten	58
6.2.3 Vergleich	58
6.3 Subcutis	59
6.3.1 Granuloma anulare	59
6.3.2 Rheumaknoten	61
6.3.3 Vergleich	62
7. Form und Art der Nekrosen	62
7.1 Granuloma anulare	62
7.2 Rheumaknoten	67
7.3 Vergleich	70
8. Zellulärer Randwall	70
8.1 Granuloma anulare	70
8.2 Rheumaknoten	72
8.3 Vergleich	72
9. Zelluläres Randinfiltrat	73
9.1 Granuloma anulare	73
9.2 Rheumaknoten	78
9.3 Vergleich	81
10. Neubildung von Blutgefäßen	82
10.1 Granuloma anulare	82
10.2 Rheumaknoten	85
10.3 Vergleich	86
VI. ZUSAMMENFASSUNG	87
VII. BILDER	90
III. LITERATURVERZEICHNIS	96
IX. DANKSAGUNG	101
X. LEBENS LAUF	102

I. EINLEITUNG

1. Allgemeines

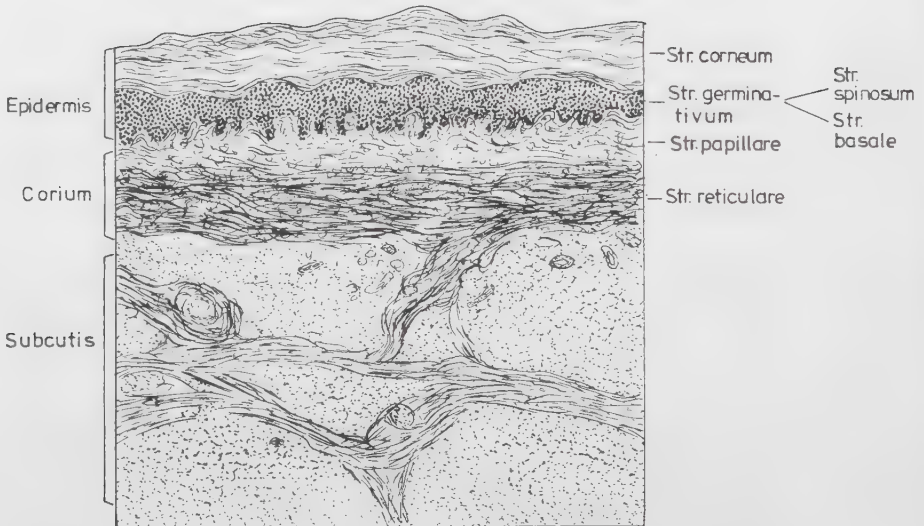
Immer wieder wird in der Literatur darauf hingewiesen, daß Granuloma anulare und cP-Nekrosen schlecht zu unterscheiden sind. Dies ist nach GOTTRON (1963) besonders dann der Fall, wenn einerseits ausschließlich die subcutane Form des Granuloma anulare auftritt, andererseits cP-Nekrosen, die die rheumatoide Arthritis überdauert haben.

Nach GRÜTZ und HORNEMANN (1962) wiederum ist das "histologische Bild des Granuloma anulare immer sehr typisch und ... so charakteristisch, daß es im Zweifelsfalle zur eindeutigen Entscheidung der klinischen Diagnose wird dienen können".

EICHMANN (1973) bezeichnet die Unterschiede als nur graduell, während REINHARD et al. (1970) feststellen, daß die Abgrenzung des Granuloma anulare profundum zum Rheumaknoten wegen der histologischen Isomorphie nur in Verbindung mit dem klinischen Bild möglich ist.

Auch FASSBENDER (1975) weist darauf hin, daß die Abgrenzung der cP-Nekrose gegenüber dem Granuloma anulare differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten kann.

Schemazeichnung der Haut:



2. Granuloma anulare

2.1 Histologische Kurzbeschreibung

Beim Granuloma anulare handelt es sich um nekrotische Gewebsveränderungen, die sich meist im oberen und mittleren Corium abspielen. Sie sind von einem Zellinfiltratmantel umgeben.

Gelegentlich werden in der Literatur als Sitz auch das tiefe Corium und die Subcutis erwähnt.

Die Epidermis ist entweder gar nicht oder nur wenig verändert.

2.2 Historisches und Erstbeschreibung

Granuloma anulare wurde zuerst 1887 von MIDDELSON und 1889 von BURRAY beobachtet und als "allied to Erythema elevatum et diutinum" bezeichnet. Unter der Bezeichnung "Ringed eruption of the fingers" beschrieb 1895 COLCOTT FOX das Krankheitsbild. RADCLIFFE-CROCKER gab ihm 1902 die heute gebräuchliche Bezeichnung "Granuloma anulare". In Deutschland beschrieb 1911 als erster ARNDT das Krankheitsbild unter dem Namen "Granuloma anulare". RADCLIFFE-CROCKER beschrieb das Krankheitsbild in seinen klinischen und histologischen Merkmalen wie folgt:

"Ich habe einen Knoten aus dem Nacken meines ersten Falles mikroskopisch untersucht und herausgefunden, daß der größere Teil aus einer dichten Zellmasse bestand, von welcher der Hauptteil zwischen zwei Haarfollikeln angesiedelt war; teilweise jedoch waren diese Haarfollikel von der Zellmasse eingeschlossen. Die Zunahme der Hornschicht war sehr gering, die Stachelzellschicht aber enorm verdickt, und in einem Fall schien sie im Verlauf eines Schweißdrüsenausführungsganges verlängert zu sein. Die Papillen waren in ihrem zentralen Anteil völlig verödet, jedoch nicht in der Peripherie, wo sie verstrichen waren. Unterhalb der Zellmasse war ein Schweißdrüsen Schlauch, der eine Zellinfiltration in seiner Umgebung aufwies, aber aufwärts in seinem Verlauf in die Zellmasse eindrang, welche fast ausschließlich auf den oberen Teil des Coriums beschränkt war. Daneben war eine geringe Zellexsudation um einige Haarfollikel, etwas entfernt vom Hauptknoten, jedoch nicht sehr markant. Die Schnitte wurden vor einigen Jahren gemacht, als es noch nicht üblich war, Färbungen zur Differenzierung anzufertigen, die die Art der Zellkomponenten zeigten. Insgesamt erschien mir die Struktur die eines Granuloms zu sein.

Es gab sechs solcher Fälle, die ein gleichgeartetes Erscheinungsbild boten, so daß sie zu einer klinischen Gruppe gehören. Im folgenden sind die Hauptmerkmale aufgeführt:

Knoten und Papeln mit langsamer Entwicklung, welche dazu neigen, Kreise durch Anhäufung oder teilweises Zusammenwachsen zu bilden, wobei die zusammengesetzten Knoten noch sichtbar bleiben. Sie neigen zu einer langsamen Zurückbildung, so daß der Kreis unterbrochen wird und oft nur ein Halbkreis übrigbleibt oder ein kreisförmiger Fleck, an welchem zwei oder mehr Halbkreise beteiligt sind. Die innere oder zurückgebildete Seite des Ringes fällt allmählich bis auf normales Hautniveau ab, während der Teil, welcher betroffen war, noch einige Zeit leicht gerötet bleibt; die äußere Seite fällt mehr abrupt ab, aber gekerbt oder deutlich knotenförmig, und es kann ein schmaler kleiner Hof bestehen. Die Farbe der Veränderung kann rötlich-violett oder ganz blaß sein. Die Knoten sind von fester Konsistenz, und einige von ihnen können einen leicht warzigen Charakter haben, während andere flach sind und an Lichen planus erinnern. Sie treten hauptsächlich auf Handgelenken, Handrücken und Fingern auf, aber ebenso im Nacken, und eigenartigerweise wiesen nicht weniger als vier Fälle Knoten im Nacken nahe der Haarlinie auf ...

Zusammenfassend kann man sagen, daß wir es hier mit einer Eruption mit deutlichem klinischen Charakter zu tun haben, bei der halb zusammengewachsene indolente Knoten, die dazu neigen, Ringe oder Ringsegmente zu bilden, welche hauptsächlich auf den oberen Extremitäten oder im Nacken angesiedelt sind und welche klinisch und histologisch mit dem pathologischen Zustand, den wir Granuloma nennen, übereinzustimmen scheint, vorkommen."

2.3 Klinisches Bild

Beim Granuloma anulare handelt es sich nach GOTTRON (1963) um das spontane Auftreten von erbsengroßen, glatten, grau-weißen Knötchen, die oft zentral gedellt sind. Sie sind von derber Konsistenz, wölben sich mehrere Millimeter über die Umgebung vor und schließen sich zu Ringen oder Halbringen zusammen (auch REINHARD et al., 1970, und RADCLIFFE-CROCKER, 1902).

Die Ringbildung erfolgt nach seiner Meinung durch spontane Abheilung der zentral gelegenen Knötchen und peripheres Auftreten neuer Knötchen. Dadurch entsteht ein wallartiger, bis münzgroßer Krankheitsherd, dessen Wall meist nur wenige Millimeter breit und kein fortlaufend ringförmiges Infiltrat ist, sondern sich aus dicht nebeneinanderliegenden Einzelknötchen zusammensetzt. Die Hautoberfläche im Zentrum des Krankheitsherdes ist unverändert.

Die ringförmig (anulus) angeordneten Knötchen haben ihren Sitz meist im Stratum reticulare (ARNDT, 1911) bzw. im oberen bis mittleren Corium (GERTLER, 1970, LEVER, 1958, LUTZ, 1957, REINHARD et al., 1970, STÜHMER, 1934).

Die in seltenen Fällen vorkommenden subcutanen Knötchen (BOWERS, 1949, FASSBENDER, 1975, GANS, 1925, GOTTRON, 1963, KORTING, 1974) hingegen lassen nach GOTTRON (1963) die Hautoberfläche vollkommen unverändert. REINHARD et al. (1970), die das subcutane Granuloma anulare Granuloma anulare profundum nennen, sprechen in diesen Fällen von seltenen typischen Knötchen mit Ringbildung und symmetrischer Anordnung. Die Knötchen sind aber auch hier meist solitär bis multiple und bis über kirschgroße, knotige, derbe und harte Herde von unauffälliger Hautoberfläche.

2.4 Ätiologie

Die Ätiologie wird allgemein als ungeklärt bezeichnet.

BOLDT (1939) vermutet, daß die Auffassung nahe liegt, daß dem Granuloma anulare ein ätiologisch vielseitiger, aber pathogenetisch einheitlicher Krankheitsprozeß zugrundeliegt.

GANS (1925) bringt Granuloma anulare mit dem Tuberkelbacillus in Verbindung und nennt das Granulationsgewebe, das seinen Ausgangspunkt vom Gefäßnetz der mittleren Cutis nimmt, chronisch-infektiös. Überwiegend werden bei anderen Autoren jedoch Mikroorganismen ausgeschlossen, und nach SCHNEIDER (1974) ist die Annahme einer infekti-allergischen und tuberkulösen Ätiologie nicht mehr haltbar, ebenso wie ein Zusammenhang mit dem Morbus BOECK nicht mehr erwogen wird.

Das histologische Bild der kleinknotig-disseminierten Form des Morbus BOECK erlaubt nach SCHNEIDER (1974) eine klare Differenzierung vom Granuloma anulare. Sie stellt auch fest, daß das spätsyphilitische tuberoserpiginöse Syphilom durch die positive Luesserologie und histologisch vom Granuloma anulare abgegrenzt werden kann, was auch für das Gumma gilt.

So nimmt nach JACOBI (1931) die Mehrzahl der Autoren einen hämatogenen Ursprung des Leidens an, wobei die Frage offen gelassen wird, ob eine infektiöse oder eine toxische Noxe das auslösende Moment bildet.

KORTING (1974) beobachtete häufig eine gleichzeitige diabetische Stoffwechsellage bei Granuloma anulare generalisatum, ebenso REINHARD et al. (1970) und EICHMANN (1973). SCHNEIDER (1974) konnte jedoch zeigen, daß beim statistischen Vergleich mit einem Ver-

gleichskollektiv mit Alopecia areata eine Glucose-toleranzstörung beim Granuloma anulare nicht häufiger war.

VAN DER LUGT (1969) bringt in seltenen Fällen Granuloma anulare mit einer Exposition mit Sonnenlicht in Verbindung.

Nach SCHNEIDER (1974) können aus Berichten über das Auftreten von Granulomata anularia nach Insektenstichen und nach Traumen keine Schlüsse auf die Ätiopathogenese gezogen werden.

Ihrer Ansicht nach könnten beim Vorkommen der Erkrankung bei Verwandten genetische Faktoren eine disponierende Rolle spielen, obwohl über familiäres Auftreten des Granuloma anulare allerdings nur selten berichtet wird.

GROSS und SHELLEY fanden 1971 bei zwei Patienten mit generalisiertem Granuloma anulare Schilddrüsenantikörper (SCHNEIDER, 1974).

SCHNEIDER (1974) hält auch eine Zugehörigkeit zum rheumatischen Formenkreis für nicht mehr relevant, wohingegen ANDERSON (1971) eine rheumatische Ätiologie nicht ausschließt, sie letztendlich aber auch als unbekannt bezeichnet.

FASSBENDER (1975) weist zwar darauf hin, daß Ursachen und Entstehungsmechanismus des Granuloma anulare bis heute noch im Dunkeln liegen, schließt aber eine immunologische Genese grundsätzlich nicht aus.

2.5 Pathogenese

GRÜTZ und HORNE-MANN (1921) sind der Auffassung, daß

eine Noxe bakterieller oder chemischer, jedenfalls noch unbekannter Art an den Gefäßen der Cutis angreift und eine proliferative Entzündung des Gefäßendothels sowie kleinzellige Infiltrate bewirkt. Auch eine gelegentliche direkte toxische Schädigung des Bindegewebes in der Umgebung der Gefäße halten sie für nicht ausgeschlossen. Sie haben endarteriitische Gefäßverschlüsse nachgewiesen, die herdförmige Ernährungsstörungen im Bindegewebe verursachen. Diese könne man direkt als Infarkte auffassen, welche eine regressive Metamorphose bis zu völliger Nekrose des Gewebes zur Folge haben.

Von einer Fibrinogen-Exsudation, die auch mucinhaltig sein kann, da mit Mucicarmin anfärbbar, aus den Gefäßen in die interfibrillären Gewebsräume spricht GOTTRON (1963). Sie könnte seiner Meinung nach aber auch nicht entzündlicher Bedingtheit sein. Er weist zwar auf das Vorhandensein mehr oder minder vollständiger Obliterationen (bei Untersuchungen von LEINBROCK (1955) waren keine Gefäßobliterationen zu beobachten) und thrombotisch verschlossener Gefäße hin, hält sie aber nicht für die ausschließliche oder überwiegende Ursache der Nekrosen. Er stellt die zyto- und desmolytischen Wirkungen des fermenthaltigen Exsudates in den Vordergrund.

Nach seiner Meinung sind wiederum Menge und Art der in das Gewebe insudierten Flüssigkeit von der Stärke der Kreislaufstörung der peripheren Gefäße und der dabei auftretenden Permeabilitätsstörung sowie vom Gehalt des Blutplasmas an den zur Ablagerung gelangenden Stoffanteilen und so zum Beispiel vom Gehalt an Fermenten abhängig. Gelegentlich hat er auch eine feintropfige Ablagerung von Lipoid festgestellt.

Er glaubt, daß das Exsudat eine Entkollagenisierung der Bindegewebsfasern bewirkt, die Fibrillen durch die ihrer Kittsubstanz beraubten Fasern freigelegt und jetzt mit Silbersalzen färbbar werden. Sie sollen jedoch nicht echten Retikulinfasern entsprechen. GOTTRON (1963) stellt fest, daß auch die Fasern selbst zerstört werden können und so als fragmentierte Gebilde wahrnehmbar werden oder vollkommen nekrotische Gewebsbezirke zutage treten.

Nach GANS (1925) sind auch Fälle bekannt geworden, die klinisch durchaus dem Granuloma anulare entsprachen, wo diese Nekrosen indessen völlig fehlten. Stattdessen fand sich lediglich eine umschriebene Bindegewebsneubildung. Auch regressive Erscheinungen waren nur in geringem Maße festzustellen; ebenso fehlten entzündliche Veränderungen.

3. Rheumaknoten

3.1 Histologische Kurzbeschreibung

Auch hier handelt es sich um nekrotische Gewebsveränderungen mit umgebendem Zellinfiltratmantel.

Sie befinden sich aber vornehmlich in der Subcutis und selten im tiefen Corium.

Die Epidermis ist fast nie betroffen.

3.2 Historisches und Erstbeschreibung

Rheumatische Hautknoten wurden, ohne hierbei zwischen Hautknoten bei akutem Rheumatischem Fieber und bei chronischer Polyarthrititis zu unterscheiden, 1812 von WELLS, 1868 von HILLIERS, 1874 von JACCOUD erwähnt und von MEYNET 1875 ausführlich beschrieben (FASSBENDER, 1975). Bei MEYNETS Beschreibung 1875 handelt es sich nach FASSBENDER (1975) aber zweifellos um

Phänomene bei Rheumatischem Fieber. Auch die unitarische Betrachtungsweise (FASSBENDER, 1975) von KLINGE (1933) weist noch nicht auf unterschiedliche Krankheiten hin.

CHLUD, der 1974 von der FASSBENDER schen Nekrose spricht, stellt fest, daß die als Primär-Nekrose bezeichnete Gewebeveränderung erstmalig von FASSBENDER (1969-2) beschrieben worden ist. FASSBENDER (1969-2) stellt u. a. folgendes fest:

"Der Grundcharakter der PcP ist durch Exsudation gekennzeichnet. Diese wiederum stellt eine Funktion der geschädigten Kapillaren dar. So sind die Prozesse an den Gelenken primär rein exsudativ. Die Exsudation zieht zwangsläufig Proliferation der bindegewebigen Elemente nach ...

Ein völlig anderes Bild zeigt dagegen der seit langem bekannte Rheumatismus nodosus: der meistens in fasrigem Sehngewebe (auch Haut u. a.: FASSBENDER, 1975) gelegene Knoten zeigt ein nekrotisches Zentrum, umgeben von einer charakteristischen Fibroblastenpalisade. Exsudatzellen sind praktisch nicht daran beteiligt...

Es stellt sich nun die Frage nach der Pathogenese dieser Prozesse. Gegen die Theorie einer einfachen Exsudation bzw. Insudation sprechen folgende Argumente:

1. In frischen Nekrosen ist Fibrin nur spärlich nachzuweisen. Exsudatzellen (Granulocyten) fehlen.
2. Im frühen Stadium zeigen Herzknoten zunächst kleine, isolierte Muskelfasernekrosen. Fibrin fehlt völlig.
3. Das Verhalten der Fibroblasten, nämlich die Ausbildung der charakteristischen Palisade, entspricht nicht derjenigen Form, in der Bindegewebszellen auf eingedrungenes Exsudatfibrin reagieren. Die Palisade markiert vielmehr scharf die Grenzlinie zwischen

totem und vitalem Gewebe. Beim Arterienprozeß ist diese besonders eindrucksvoll.

Gegen die Theorie, daß den beschriebenen Nekrosen ein primär entzündlicher Gefäßverschluß zugrundeliegt, sprechen folgende Punkte:

1. Die Form der Nekrose zeigt keinerlei Ähnlichkeit mit den bekannten Infarkten nach Gefäßverschlüssen.
2. Bei dem nekrotischen Arterienprozeß ist der Verschluß eines versorgenden Gefäßes nicht denkbar.
3. Wir konnten bei einem RCP-Patienten parallel zur Milzkapsel verlaufende Nekrosen nachweisen. Die Form dieser Nekrosen widerspricht eindeutig dem Verlauf der Milzarterien, so daß ein Gefäßverschluß als Ursache nicht in Frage kommt.

Es bleibt also die Frage offen, wie diese eigentümlichen, für die RCP charakteristischen Nekrosen entstehen. Nachdem Exsudation und Gefäßverschluß als Ursache ausscheiden, bleibt als nächstliegende Erklärung die Annahme, daß hier Gewebe infolge einer lokalisierten Immunreaktion abstirbt. Dieser Mechanismus mit oder ohne Beteiligung von Komplement ist bekannt und entspricht auch weitgehend unseren Vorstellungen von der Pathogenese der RCP. Es liegt nahe, an eine Reaktion zwischen Gewebsautoantikörpern und Gewebe zu denken."

3.3 Klinisches Bild

Bei der chronischen Polyarthrititis gibt es nach FASSBENDER (1971) Prozesse, die an Oberflächen ablaufen, wie z. B. der Gelenkinnenhaut, den Schleimbeuteln, dem Pericard und der Pleura, sowie Prozesse, die sich in der Tiefe der Gewebe abspielen, z. B. in der Sehne, in der Haut, im Herzmuskel.

Die "Knoten treten nach Auffassung von COLLINS (1949) und FASSBENDER (1975) in etwa 20 % der Fälle mit cP auf (BENEKE, 1971 : 10 - 20 %). Nach FASSBENDER (1975) verdienen sie die Bezeichnung "Hautknoten", "Rheumaknoten" oder "Rheumatismus nodosus" nur, "weil sie die Hautoberfläche vorwölben und so äußerlich sichtbar werden." DRAHEIM et al. (1959) sprechen auch von Knoten ohne rheumatische Erkrankung mit einem ähnlichen Aussehen.

Es handelt sich nach COLLINS (1949) um große Knoten entlang der Ulnakante, drei oder vier Zentimeter oberhalb oder unterhalb des Olecranon, und kleinere Knoten auf der dorsalen Oberfläche der Finger oder Knöchel, und sie bevorzugen nach FASSBENDER (1975) mechanisch exponierte Stellen. GOTTRON (1954) hat oft eine symmetrische Anordnung festgestellt.

Er beschreibt (1963) sie als meist etwas größer als die des Granuloma anulare, so als kirschkerngroß und größer, und vermißt die ringförmige Anordnung. Weiterhin stellt GOTTRON (1963) fest, daß sie in der Regel etagenmäßig tiefer liegen als bei Granuloma anulare, und folglich wölben sie sich nicht so an der Hautoberfläche vor. Die nach FASSBENDER (1975) im allgemeinen indolenten Knoten wachsen langsam, und mit dem Alter der Veränderung nimmt ihre Konsistenz zu.

Nach BOWERS (1949) können in der Haut cP-Nekrosen vorkommen, die der Patient nicht bemerkt.

3.4 Ätiologie und Pathogenese

FASSBENDER (1969 - 1) schließt trophische, traumatische (auch BENEKE, 1971) und chemisch-physikalische Ursachen aus. So bleibt für ihn als letzte Erklärung, daß ein immunologischer Prozeß (auch MÜLLER, 1971, GARDNER, 1972) abläuft.

Diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, daß er im Bereich der Nekrose Gammaglobulin (auch NOWOSLAWSKI und BRZOSKO, 1967, haben in der zentralen Nekrose Immunglobuline nachgewiesen) nachgewiesen hat. Außerdem hält er es für wichtig, daß bei allen Fällen der Rheumafaktor positiv war (FASSBENDER, 1969-1, 1969-2, 1970, 1975).

Das IgG übernimmt, so FASSBENDER (1975), die Rolle des Autoantigens, die Rheumafaktoren diejenige des Autoantikörpers. Die Annahme einer Autoimmunreaktion wird auch durch GIESEKINGS (1968) Beobachtung von Antigen-Antikörper-Komplexen im elektronenoptischen Bild unterstützt.

GERTLER (1970) behandelt unter dem Abschnitt "Noduli rheumatici" die akute Polyarthrititis und den primär-chronischen Gelenkrheumatismus gemeinsam. Da er Histologie, Labor, Ätiologie und Pathogenese jeweils als einheitlich betrachtet, entspricht dies eigentlich der unitarischen Betrachtungsweise (FASSBENDER, 1975) KLINGES (1933) und kann hier nicht verwendet werden, da er nicht angibt, ob das untersuchte Material von einem Patienten mit akutem rheumatischem Fieber oder mit primär-chronischer Polyarthrititis stammt. Allerdings ist nicht zu verstehen, daß GERTLER (1970) den Begriff "primär" verwendet, da dies doch auf eine bestimmte Pathogenese hindeutet, die die cP vom RhF unterscheidet. Nach CHLUD (1974) wurde die als Primär-Nekrose bezeichnete Gewebeveränderung erstmalig von FASSBENDER (1969-2) beschrieben; die Bezeichnung "Primär"-Nekrose soll auf das Absterben des Gewebes ohne vorausgehende Gefäßschädigung hinweisen.

Da sich der Begriff "Rheumatismus nodosus" heute nach FASSBENDER (1975) als typisches Hautphänomen der chronischen Polyarthrititis eingebürgert hat, ist auch

GOTTRONS (1954, 1955) Vorstellung überholt, daß es sich beim Rheumatismus nodosus um während einer akuten Polyarthritits, besonders bei langwierigem Verlauf, und zwar vornehmlich im Kindesalter auftretende Knötchen handelt. Andererseits hat er aber auch Noduli rheumatici beschrieben, die nicht den ASCHOFF schen Knötchen des Herzens entsprachen, und meint wohl damit die Knötchen bei CP.

Die von KLINGE (1933) vertretene Ansicht, daß die Granulation eine Folge der Exsudation sei, wird von FASSBENDER (1969-2) ausgeschlossen.

Die formale Pathogenese läuft, wenn kollagene Fasern im Bereich eines umschriebenen Herdes nekrotisch geworden sind, nach FASSBENDER (1969-1) so ab, daß das umschriebene Bindegewebe mit einer dichten palisadenartigen Fibroblastenwucherung reagiert, die auf die Nekrose hin zentriert ist. Es fehlt dabei eine nennenswerte granulocytäre Reaktion, auch Lymphocyten kommen selten vor und Plasmazellen gelegentlich mantelartig um benachbarte kleine Venen.

SOKOLOFF et al. (1953) messenden Blutgefäßen eine bestimmte Rolle in der Pathogenese der subcutanen Knoten bei, weil nach ihren Beobachtungen in der frühen Phase der Entwicklung der subcutane Knoten bei rheumatoider Arthritis vor allem aus vasculärem Granulationsgewebe besteht. Die Zellformen des Infiltrats gehen nach elektronenoptischen Befunden GIESEKINGS (1968) aus proliferierten Gefäßwandzellen hervor, und BOWERS (1949) spricht von Histiocyten endotheloiden Typs. Hier ist aber daran zu denken, daß eine Gefäßzellproliferation nicht auch eine Gefäßsprossung bedeuten muß.

GIESEKING (1968) weist zwar auf das gleichzeitige Vorhandensein von fibrinöser Exsudation und Fibrolyse hin,

legt aber Wert darauf, daß dies zwei voneinander unabhängige Vorgänge sind, die durch die gleiche Schädigung ausgelöst werden, aber nicht in ursächlichem Zusammenhang stehen. Auch GOTTRON (1963) stellt diesen Zusammenhang in Frage.

II. FRAGESTELLUNG

Die Form der Veränderungen bei Granuloma anulare und bei cP-Nekrosen ist oft ähnlich. Hieraus ergibt sich die Frage, ob es möglich ist, beide an Hand

a) klinischer,

b) morphologischer Merkmale

zu unterscheiden.

III. MATERIAL UND METHODE

1. Material

1.1 Granuloma anulare

Von der Universitäts-Hautklinik in Mainz (Direktor: Professor Dr. med. G. W. Korting) wurden mir freundlicherweise 28 Präparate Granuloma anulare von 26 verschiedenen Patienten zur Verfügung gestellt sowie ein Präparat aus dem Zentrum für Rheuma-Pathologie in Mainz (Leiter: Professor Dr. med. H. G. Faßbender). Alle Färbungen waren HE-Färbungen nach MAYER.

Die Begleitzettel für histologische Untersuchungen erhielt ich für alle 26 Patienten von Herrn Oberarzt Dr. med. N. Hoede von der Universitäts-Hautklinik in Mainz.

Es handelte sich um

1. den Knoten vom dritten Finger, links, eines 12 Jahre alten Mädchens, übersandt von Herrn Dr. med. Thaessler, Facharzt für Dermatologie und Venerologie in Radolfzell,
2. den Knoten vom rechten Handgelenk eines 12 Jahre alten Mädchens, übersandt von Frau Dr. med. Sundhausen, Facharzt für Dermatologie und Venerologie in Düsseldorf,
3. den zwei Jahre alten Knoten vom rechten Handrücken eines 17 Jahre alten Knaben, übersandt von Herrn Dr. med. Grobe, Facharzt für Dermatologie und Venerologie in Trier,
4. den zwei bis drei Jahre alten Knoten vom Finger einer 21 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Dr. med.

Grobe, Facharzt für Dermatologie und Venerologie
in Trier,

5. den ein Jahr alten Knoten vom rechten Ellenbogen
einer 21 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Dr.
med. Willwohl, Facharzt für Dermatologie und
Venerologie in Mainz,
6. den zwei Jahre alten Knoten vom Finger einer 21
Jahre alten Frau, Universitäts-Hautklinik in Mainz,
7. den einige Monate alten Knoten von der linken Hand
eines 21 Jahre alten Mannes, übersandt vom Bundes-
wehrzentral Krankenhaus in Koblenz,
8. den drei Jahre alten Knoten vom Fußrücken einer
22 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Dr. med.
Friedrich, Facharzt für Dermatologie und Venerologie
in Heilbronn,
9. den zwei Monate alten Knoten vom Handrücken eines
22 Jahre alten Mannes, übersandt vom Bundeswehrzen-
tral Krankenhaus in Koblenz,
10. den ein Jahr alten Knoten von der linken Wade einer
23 Jahre alten Frau, Universitäts-Hautklinik Mainz,
11. den sechs Monate alten Knoten von der linken Wade
einer 24 Jahre alten Frau, Universitäts-Hautklinik
in Mainz,
12. den einige Monate alten Knoten vom Ringfinger gelenk
eines 25 Jahre alten Mannes, übersandt von Herrn Dr.
med. Sundhaußen, Facharzt für Dermatologie und Venero-
logie in Düsseldorf,
13. den zweieinhalb Jahre alten Knoten vom rechten Ellen-
bogen eines 25 Jahre alten Mannes, übersandt von Frau

Dr. med. Sundhaußen, Facharzt für Dermatologie
und Venerologie in Düsseldorf,

14. den Knoten vom linken Vorfuß, lateral, einer 28
Jahre alten Frau, übersandt von den Städtischen
Kliniken in Darmstadt,
15. den einige Monate alten Knoten vom rechten Ellen-
bogen einer 35 Jahre alten Frau, übersandt von Frau
Dr. med. Stürmer, Facharzt für Dermatologie und Ve-
nerologie in Koblenz,
16. den sechs Jahre alten Knoten vom rechten Daumen
eines 43 Jahre alten Mannes, übersandt von Frau Dr.
med. Stürmer, Facharzt für Dermatologie und Venero-
logie in Koblenz,
17. den sechs Monate alten Knoten vom Ellenbogen
einer 46 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Dr.
med. Grobe, Facharzt für Dermatologie und Venerolo-
gie in Trier,
18. den drei Monate alten Knoten vom Ellenbogen eines
47 Jahre alten Mannes, übersandt von Frau Dr. med.
Geith, Facharzt für Dermatologie und Venerologie
in Mainz,
19. den eineinhalb Jahre alten Knoten vom linken Ellen-
bogen einer 52 Jahre alten Frau, Universitäts-Haut-
klinik in Mainz,
20. den ein Jahr alten Knoten, entnommen in Nabelhöhe,
eines 52 Jahre alten Mannes, Universitäts-Hautklinik
in Mainz,
21. den zweieinhalb Jahre alten Knoten vom linken Unter-
arm eines 56 Jahre alten Mannes, Universitäts-Haut-
klinik in Mainz,

22. den einige Monate alten Knoten vom linken Ellenbogen einer 62 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Dr. med. Grobe, Facharzt für Dermatologie und Venerologie in Trier,
23. den Knoten vom linken Handgelenk eines 63 Jahre alten Mannes, Universitäts-Hautklinik in Mainz,
24. den zehn Jahre alten Knoten von der Hand einer 63 Jahre alten Frau, Universitäts-Hautklinik in Mainz,
25. den sechs Monate alten Knoten vom Rücken der selben Patientin,
26. den ein Jahr alten Knoten vom Oberschenkel der selben Patientin,
27. den neun Monate alten Knoten vom rechten Handrücken eines 66 Jahre alten Mannes, übersandt von Herrn Dr. med. Willwohl, Facharzt für Dermatologie und Venerologie in Mainz,
28. den drei Monate alten Knoten vom rechten Zeigefinger einer 67 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Dr. med. Ranneberg, Facharzt für Dermatologie und Venerologie in Coburg,
29. den 13 Jahre alten Knoten vom Finger einer Frau, übersandt von Herrn Dr. med. Ranneberg, Facharzt für Dermatologie und Venerologie in Coburg.

1.2 Rheumaknoten

Alle 68 Präparate cP-Nekrosen erhielt ich vom Zentrum für Rheuma-Pathologie. Sie stammten von 13 verschiedenen Patienten, wobei bei einem Patienten 3 Proben verschiedener Körperlokalisationen vorhanden waren. Auch hier

handelte es sich um HE-Färbungen nach MAYER.

Die Begleitzettel für histologische Untersuchungen erhielt ich für alle 13 Patienten von Herrn Professor Dr. med. H. G. Faßbender.

Es handelte sich um

1. den Knoten vom Gebiet über der Achillessehne einer 20 Jahre alten Frau, übersandt vom Sanatorium Wendelstein, Rheuma-Kurklinik in Bad Aibling,
2. den Knoten vom Ellenbogen einer 34 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Dr. med. Gschwend, Spezialarzt für Orthopädie an der Klinik Wilhelm Schulthess in Zürich,
3. den Knoten aus der Haut über dem rechten Mittelfingergrundgelenk einer 38 Jahre alten Frau, übersandt von der Rheumaklinik der Landesversicherungsanstalt Unterfranken in Bad Aibling,
4. den Knoten vom rechten Ellenbogen eines 45 Jahre alten Mannes aus Osasto,
5. den Knoten vom Ellenbogen einer 48 Jahre alten Frau, übersandt von der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz,
6. den 20 Jahre alten Knoten vom rechten Zeigefinger einer 51 Jahre alten Frau, übersandt vom Krankenhauszweckverband Augsburg, I. Medizinische Klinik,
7. den Knoten vom Ellenbogen einer 51 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Dr. med. Gschwend, Spezialarzt für Orthopädie an der Klinik Wilhelm Schulthess in Zürich,

8. den Knoten vom linken Ellenbogen einer 52 Jahre alten Frau, übersandt von der Rheumaheilstätte Bad Bramstedt, Orthopädische Abteilung,
9. den einige Monate alten Knoten vom Finger einer 53 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Chefarzt Dr. med. Hanns Kaiser von der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Augsburg,
10. den Knoten vom Ellenbogen einer 55 Jahre alten Frau, übersandt von Herrn Professor Dr. med. F. Schilling, Mainz,
11. den 13 Jahre alten Knoten vom Ellenbogen eines 55 Jahre alten Mannes aus Osasto,
12. den sechs Jahre alten Knoten vom linken Ellenbogen eines 58 Jahre alten Mannes, übersandt von den Kurbetrieben in Wiesbaden,
13. die Knoten vom Ellenbogen, dem Mittelfinger und dem Zeigefinger eines 62 Jahre alten Mannes, übersandt vom Sanatorium Wendelstein, Rheuma-Kurklinik in Bad Aibling.

2. Methode

2.1 histologisch

2.1.1 Granuloma anulare

Das Frischmaterial befand sich in 4 % gepuffertem Formaldehyd.

Ein Teilpräparat wurde eingebettet. Die Einbettungsreihe, die 24 Stunden lief, bestand in der Reihenfolge:

aufsteigende Alkoholreihe / zur Entwässerung:

1 x 50 % Alkohol

2 x 70 % "

2 x 96 % "

2 x 100 % "

2 x Methylbenzoat

1 x Benzol

2 x Paraffin

Das Schneiden des Präparates erfolgte am Schlittenmikrotom in 4 μ m dicke Schnitte.

Nun wurde als Übersichtsfärbung eine Hämalaun-Eosin-Färbung nach MAYER angefertigt:

Zum Herauslösen des Paraffins:

7,5 min in warmem Xylol

nochmals in Xylol, kurz durchziehen

kurzes Durchziehen durch eine absteigende Alkoholreihe:

100 % Alkohol

96 % "

80 % "

70 % "

Aqua destillata

10 min in Hämalaun-Lösung, dann 10 min unter fließendem Leitungswasser gebläut

30 sec in Eosin-Lösung

kurz in Leitungswasser

aufsteigende Alkoholreihe:

70 % Alkohol

80 % "

96 % "

100 % "

Xylol

2.1.2 Rheumaknoten

Hier lag das Frischmaterial in 10 % Formaldehyd vor. Die Einbettungsreihe für das Teilpräparat dauerte 16 Stunden in der Reihenfolge:

aufsteigende Alkoholreihe:

1 x 70 % Alkohol

2 x 96 % "

3 x 100 % "

3 x Xylol

2 x Paraffin

Schneiden des Präparates in 5 μ m dicke Schnitte mit anschließender HE-Färbung nach MAYER:

2 x 15 min Xylol

absteigende Alkoholreihe:

1 x 5 min 100 % Alkohol

1 x 3 min 96 % "

1 x 3 min 70 % "

Aqua destillata

10 min Hämatoxylin

10 min wässern in Leitungswasser

3 bis 5 min Eosin

Leitungswasser

der absteigenden Alkoholreihe entsprechende aufsteigende

zum Abschluß 3 bis 5 min Xylol.

2.2 formalisierte Morphologie

In bezug auf die Morphologie wurde formalisiert verglichen zwischen dem Sitz und der Art der Veränderungen, Form und Art der Nekrosen, zellulärem Randwall, zellulärem Randinfiltrat, der Neubildung von Blutgefäßen und der Frage, ob der Raum der Abheilung organisiert ist.

VI. ERGEBNISSE

Formalisierter Vergleich

1. Alter der Patienten

1.1. Granuloma anulare

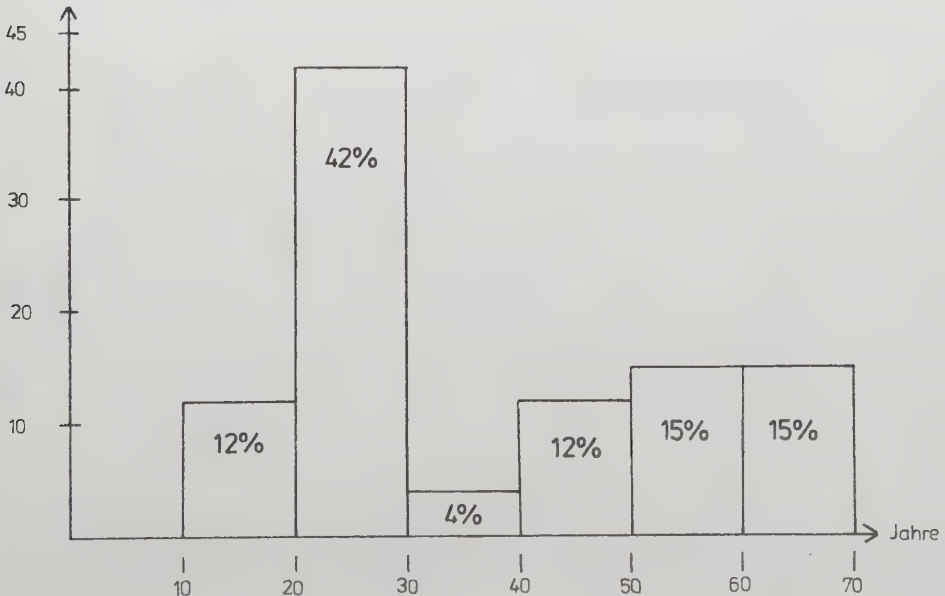
Von den 27 Patienten waren 3 zwischen 10 und 20, 11 zwischen 21 und 30 (davon 10 zwischen 21 und 25), einer 35, 3 zwischen 41 und 50, 4 zwischen 51 und 60 und 4 zwischen 61 und 70 Jahre alt.

Das Alter einer Patientin konnte nicht ermittelt werden.

Somit waren genau 50 % der Patienten jünger als 25 (davon fast 80 % zwischen 20 und 25 Jahren) und 35 % über 45 Jahre alt.

Das ergibt im Koordinatensystem folgendes Bild:

Anzahl der Patienten in %

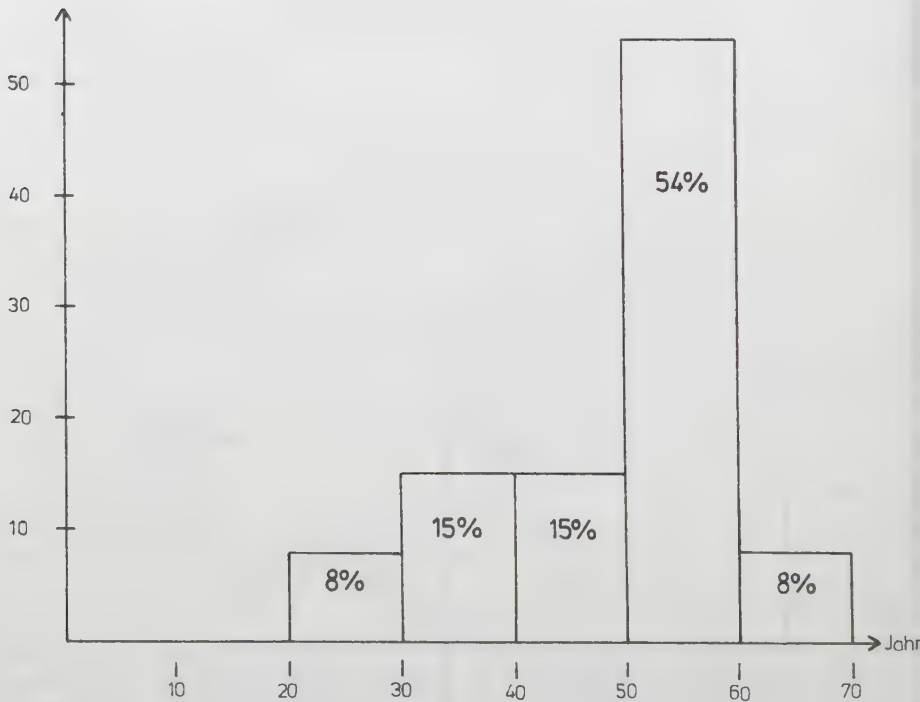


1.2 Rheumaknoten

Von den 13 Patienten war einer zwischen 21 und 30 Jahre alt (8 %), 2 waren zwischen 31 und 40 (15 %), 2 zwischen 41 und 50 (15 %), 7 zwischen 51 und 60 (54 %) und einer zwischen 61 und 70 Jahre (8 %) alt.

Hier ergibt sich im Koordinatensystem folgendes Bild:

Anzahl der Patienten in %



10 der 13 Patienten waren über 45 Jahre alt, das sind 77 %.

2. Geschlecht

2.1 Granuloma anulare

Von den 27 Patienten waren 16 weiblichen und 11 männlichen Geschlechtes. Weiblichen Geschlechtes waren also 59 % und männlichen 41 % der Patienten. Dies entspricht einem Verhältnis von

$$\text{♀} : \text{♂} = 3 : 2$$

2.2 Rheumaknoten

9 der 13 Patienten waren weiblichen und 4 männlichen Geschlechtes. 69 % der Patienten waren also weiblich und 31 % männlich. Dies entspricht einem Verhältnis von etwa

$$\text{♀} : \text{♂} = 2 : 1$$

3. Lokalisation

3.1 Granuloma anulare

Bei den 27 Patienten wurden 39 Lokalisationen beschrieben. Hiervon entfielen allein oder in Kombination mit anderen Lokalisationen auf die Patienten:

	absolut	%
Hand (Finger und Handrücken)	15	56
Handgelenk	2	7
Unterarm	2	7
Ellenbogen	7	26
Oberarm	1	4
Oberschenkel	2	7
Unterschenkel	4	15
Fußrücken	3	11
Stamm	2	7
Ohrmuschel	1	4

Wenn man berücksichtigt, daß in einem Fall Handrücken und Ellenbogen und in einem anderen Fall Handrücken, Finger, Unterarm und Ellenbogen gemeinsam betroffen waren, so war immerhin noch bei 14 verschiedenen Patienten, also bei fast 52 %, die Hand allein oder gemeinsam mit anderen Körperteilen betroffen.

Ellenbogen und distal davon waren sogar bei 22 Patienten allein oder gemeinsam mit anderen Körperteilen, also mehr als 81 %, betroffen.

Einmal waren Oberarm und Beine gemeinsam betroffen (4 %).

In 4 Fällen waren Körperteile ohne Beteiligung der oberen Extremitäten befallen. Das heißt, daß nur 15 % der Patienten ohne Beteiligung der oberen Extremitäten betroffen waren. Da aber auch in 3 von diesen 4 Fällen die Hautveränderungen nicht älter als ein Jahr waren (im vierten Fall lag keine Angabe vor), ist nicht auszuschließen, daß später auch an anderen Körperteilen solche aufgetreten sind.

3.2 Rheumaknoten

Bei den 13 Patienten wurden 18 Lokalisationen beschrieben.

Hiervon entfielen allein oder in Kombination mit anderen Lokalisationen auf die Patienten:

	absolut	%
Ellenbogen	10	77
Handgelenk	1	8
Finger	6	46
Achillessehne	1	8

Somit sind in 77 % der Fälle die Ellenbogen allein oder in Kombination mit anderen Lokalisationen betroffen.

Nur in einem Fall war ausschließlich die Stelle über der Achillessehne betroffen.

Es waren demnach bei 12 Patienten, das sind über 92 %, Ellenbogen, Handgelenk und Finger entweder allein oder gemeinsam betroffen.

4. Serologie und Blutgerinnung

4.1 Granuloma anulare

Zur Serologie wurden nur in 4 Fällen Untersuchungen von den behandelnden Hautärzten durchgeführt, wobei die Werte bis auf einen Fall mit geringgradig erhöhten Triglyceriden normal waren. Der Rheumafaktor war hierbei stets negativ.

Bei 2 von 3 Angaben war die BSG n. W. erhöht.

4.2 Rheumaknoten

In 11 Fällen wurde eine Aussage zum Rheumafaktor gemacht. 10 mal davon (90 %) war dieser positiv.

BSG n. W. war bei allen 8 gemachten Angaben (100 %) erhöht. Alle 3 Angaben zur Elektrophorese waren normal. Das Hb war 2 mal normal und 2 mal erniedrigt.

5. Alter der Veränderungen bei der Excision

5.1 Granuloma anulare

In 25 Fällen lag eine Angabe über das Alter der Veränderungen zum Zeitpunkt der Excision vor.

11 Veränderungen (44 %) waren zwischen 2 Monate und 9 Monate alt, 5 (20 %) waren 1 Jahr alt, 6 (24 %) waren zwischen 2 und 3 Jahre alt, und jeweils eine Veränderung war 6, 10 und 13 Jahre alt.

Folglich waren 88 % der Veränderungen bis zu 3 Jahre alt.

5.2 Rheumaknoten

Bei Excision lag das Alter der Veränderungen zwischen einigen Monaten und 20 Jahren. Leider gab es nur 4 Angaben.

6. Sitz und Art der Veränderungen

6.1 Granuloma anulare

15 von 28 Präparaten (54 %) zeigten keine Veränderungen der Epidermis. Wenn in 13 Fällen (46 %) Veränderungen zu beobachten waren, so liegt bei 10 von diesen 13 (77 %) eine meist mäßiggradige Akanthose vor, in 8 Fällen (60 %) eine Hyperkeratose, 3 mal (23 %) eine Parakeratose und 2 mal (15 %) eine profilarme Epidermis. In 3 Fällen (23 %) dringen einige Lymphocyten an das Stratum basale im Bereich umschriebener perivaskulärer Infiltrate im oberen Corium.

In allen 28 Fällen befanden sich die Veränderungen in Gestalt von Bindegewebsalteration mit Kernarmut bis - in höchstens einem Drittel der Fälle und dann auch häufiger in inkompletter Form - hin zur Nekrose im Bereich des Coriums.

Veränderungen in der Subcutis wurden nie beobachtet.

In 13 der 28 Präparate (46 %) waren diese Veränderungen in der gesamten Ausdehnung des Coriums zu sehen. 9 mal (32 %) war allein das obere Corium betroffen, 2 mal (7 %) das obere und mittlere

Corium, allein das mittlere Corium 1 mal (4 %). Das untere Corium ohne Beteiligung anderer Schichten wies nie Veränderungen auf. Folglich war das obere Corium in 80 % der Fälle (24 mal) am Krankheitsgeschehen beteiligt.

6.2 Rheumaknoten

Da, wie oben erwähnt, von einem Patienten 3 Excisionen verschiedener Lokalisation vorlagen, handelt es sich hier um 15 verschiedene Präparate.

Hiervon lagen die Veränderungen in 9 Fällen (60 %) allein in der Subcutis, und je einmal war allein die Grenze zur Subcutis und die Cutis betroffen. In 4 Fällen (27 %) betrafen die Veränderungen tiefe Cutis und Epidermis, wobei in einem Präparat ein subepidermales Ödem zu beobachten war.

Bei den Epidermisveränderungen handelte es sich je 2 mal um eine starke und eine schwache Hyperkeratose, und 3 mal konnte eine Atrophie beobachtet werden.

Im übrigen aber war die Epidermis auch hier regelmäßig.

Die Hauptveränderungen waren also im Bereich Subcutis - tiefe Cutis in 93 % und in der Cutis in 7 % der Fälle lokalisiert. Bei diesen Veränderungen handelte es sich immer um Nekrosen; es war also nie lediglich von Bindegewebsalterationen mit Kernarmut zu sprechen.

7. Form und Art der Nekrosen

7.1 Granuloma anulare

Fast alle zentralen Nekrosen (93 %) waren von rundlicher bis ovalärer Form und nach außen wallartig durch Zellinfiltrate gegen die weitere Umgebung abgegrenzt. Nur in 2 Fällen (7 %) waren sie unregelmäßig geformt.

Es waren sowohl kleinere als auch größere Herde vorzufinden.

Der Grad der Nekrose war ein wechselnder. Er reichte von zentralen metachromatisch sich färbenden, teils kernarmen Bindegewebsarealen über Bezirke mit Kernarmut und nekrobiotischem Zerfall von Bindegewebe bis zur kompletten Nekrose. Wenn diese sehr selten auftretenden kompletten Nekrosen beobachtet wurden, so waren sie stets von häufigeren inkompletten Nekroseherden begleitet.

7.2 Rheumaknoten

Auch hier handelte es sich häufig um Nekroseherde unterschiedlicher Größe. In diesen Fällen war auch das Alter unterschiedlich.

Bei jüngeren Herden war die Nekrose eosinophil, und man konnte die ursprünglichen Gewebsstrukturen noch erkennen. Ältere Nekrosen zeichneten sich dadurch aus, daß sie zur Verflüssigung und zur Erweichung neigten und basophil waren. Weiterhin zeigten sie gelegentlich Einlagerungen von Kalksalzen.

Einmal waren Granulocyten und einmal vereinzelte Kerntrümmer vorhanden.

Stets sah man Nekroseherde von ovaler Form.

In 5 der 15 Fälle (33 %) waren auch landkartenartig verzweigte Nekroseherde vorhanden. Einmal waren konfluierende Nekroseherde, zum Teil runder, zum Teil ovaler und manchmal strichförmiger Art, zu sehen.

Die Nekrosen waren stets komplett oder fast komplett.

8. Zellulärer Randwall

8.1 Granuloma anulare

Alle Bindegewebsveränderungen waren von einem zellulären Randwall umgeben.

Die Nekroseherde waren in 15 Fällen (54 %) lediglich von einem Zellinfiltrat ohne Palisadenbildung umgeben. 9 mal (32 %) war eine palisadenartige Anordnung festzustellen, die in 2 Fällen jedoch nur teilweise vorzufinden war. Nekroseherde, die von primär perivaskulären Zellinfiltraten umgeben waren, konnten 4 mal (14 %) beobachtet werden. Somit sind den 32 % der Fälle mit Palisadenbildung 68 % ohne Palisadenbildung entgegenzustellen.

8.2 Rheumaknoten

Die Nekroseherde waren stets von einem zellulären Randwall umgeben. Dort, wo die Zellen dichter gepackt waren, stellten sie immer eine palisadenartige Anordnung dar.

Von den 15 Präparaten konnte ich in 6 Fällen feststellen, daß die Nekrosen vollständig von einer Zellpalisade umgeben waren. Das entspricht 40 %. In weiteren 5 Fällen (38 %) waren diese Palisaden stellenweise von weniger dicht gelagerten Zellen umgeben, d. h. die Nekrosen waren fast komplett von einer Zellpalisade umschlossen.

In 4 Fällen (27 %) waren die Zellpalisaden nur teilweise komplett. Sie wurden häufiger von weniger dicht gelagerten Zellen unterbrochen.

Also ist festzustellen, daß eine palisadenartige Anordnung des zellulären Randwalles immer zu beobachten war. Hiervon war die Zellpalisade in 73 % der Fälle komplett oder fast komplett.

9. Zelluläres Randinfiltrat

9.1 Granuloma anulare

Betrachtet man das zelluläre Randinfiltrat näher, so ist festzustellen, daß dieses aus Lymphocyten, Histiocyten, Fibroblasten, Riesenzellen und einmal Granulocyten besteht.

Lymphocyten waren stets zu beobachten, wobei sie fast immer die Mehrzahl der Zellen ausmachten. Von den 10 Fällen (36 %), bei denen Histiocyten zu erkennen waren, machten diese in nur 3 Fällen (11 % aller Fälle) den Hauptanteil aus. 3 mal (11 %) waren Fibroblasten vorhanden und 3 mal (11 %) Riesenzellen, hiervon einmal reichlich Riesenzellen, zweimal nur vereinzelt. Nur einmal waren Granulocyten auszumachen.

Soweit Zellinfiltrate um Blutgefäße vorhanden waren (s. u.), bestanden diese immer aus Lymphocyten, die einmal von Histiocyten durchsetzt waren.

9.2 Rheumaknoten

In allen Fällen wurde das Randinfiltrat überwiegend von Histiocyten gebildet. In geringerem Umfang waren auch Fibroblasten zu erkennen, die aber nur schwer von den Histiocyten zu unterscheiden waren. 7 mal (46 %) waren nach außen hin Lymphocyten in mehr oder weniger großem Umfang auszumachen mit vereinzelt Plasmazellen und äußerst selten Granulocyten. Die umschließende Zone wies in 1 der 15 Fälle (7 %) perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate auf.

10. Neubildung von Blutgefäßen

10.1 Granuloma anulare

In 15 der 29 Fälle (52 %) sind perivaskulär gelagerte Lymphocyteninfiltrate zu erkennen. Diese können teils weniger häufig, teils reichlich vorkommen. Die Zellinfiltrate sind manchmal sehr dicht.

Sie können sich in der Umgebung von palisadenförmigen Zellinfiltraten, die um Bindegewebsdegenerationen angeordnet sind, befinden, sich aber auch selbst sekundär um nekrobiotische Bindegewebsbezirke anordnen.

Das Granuloma anulare hat eine sehr starke Neubildung von kleinen Venennetzen in der Nachbarschaft.

10.2 Rheumaknoten

In 8 Fällen (53 %) konnte man Blutgefäße innerhalb der Nekrosen beobachten. Weiterhin waren in der Umgebung der Krankheitsherde in einem der 15 Fälle (7 %) perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate zu erkennen.

In 7 weiteren Fällen (46 %) sind vereinzelte Lymphocyten um Blutgefäße zu erkennen.

V. DISKUSSION

Formalisierter Vergleich

1. Alter der Patienten

1.1 Granuloma anulare

GLEITZ und HEITE berücksichtigten 1954 266 Fälle aus der Literatur von 1908 bis 1953, teilten diese in Altersklassen ein und kamen zu folgendem Ergebnis, was mit meinen Beobachtungen zu vergleichen ist:

Altersklasse	GLEITZ und HEITE		eigene Beobachtungen	
	Zahl der Fälle	%	Zahl der Fälle	%
0 - 10	106	39,8	0	0
11 - 20	54	20,3	3	12
21 - 30	40	15,1	11	42
31 - 40	21	7,9	1	4
41 - 50	21	7,9	3	12
51 - 60	19	7,1	4	15
61 - 70	3	1,1	4	15
71 - 80	2	0,8	0	0

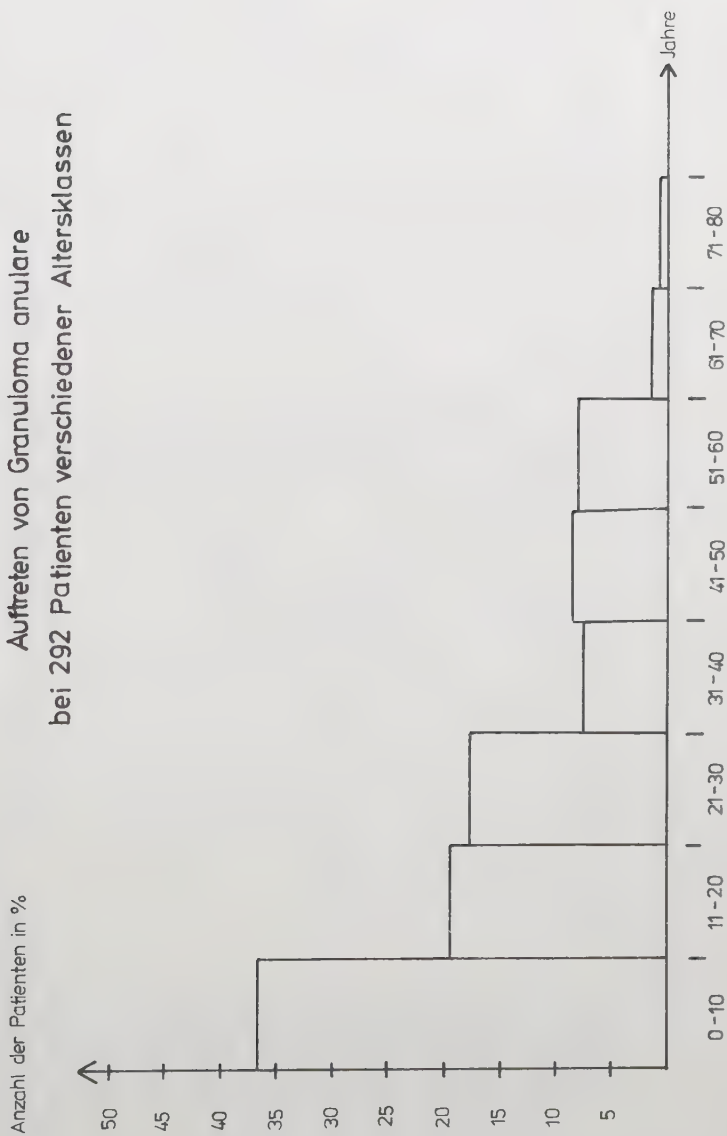
Obwohl in der Altersklasse 0 - 10 ein derartiger Unterschied besteht, fällt dennoch auf, daß die Morbidität oberhalb des 30. Lebensjahres deutlich abnimmt. Dies zeigen sowohl die Ergebnisse meiner Untersuchungen, wonach 54 % der Patienten bereits vor Erreichen des 30. Lebensjahres erkrankt sind, als auch die Angaben von GLEITZ und HEITE (1954) mit 75,2 %.

Unter Berücksichtigung des Anteils an der Gesamtbevölkerung ist auch eine relative Häufung jenseits des 60. Lebensjahres zu beobachten, wonach 15 % aller Patienten erst zwischen 60 und 70 Jahren erkrankten. Hierauf

weisen auch GLEITZ und HEITE (1954) hin, wenn sie in ihrer Zusammenfassung feststellen, daß eine gewisse relative Häufung auch im 6. und 7. Lebensjahrzehnt vorhanden ist.

Insgesamt kann man die Verhältnisse graphisch folgendermaßen darstellen:

Auftreten von Granuloma anulare bei 292 Patienten verschiedener Altersklassen



1.2 Rheumaknoten

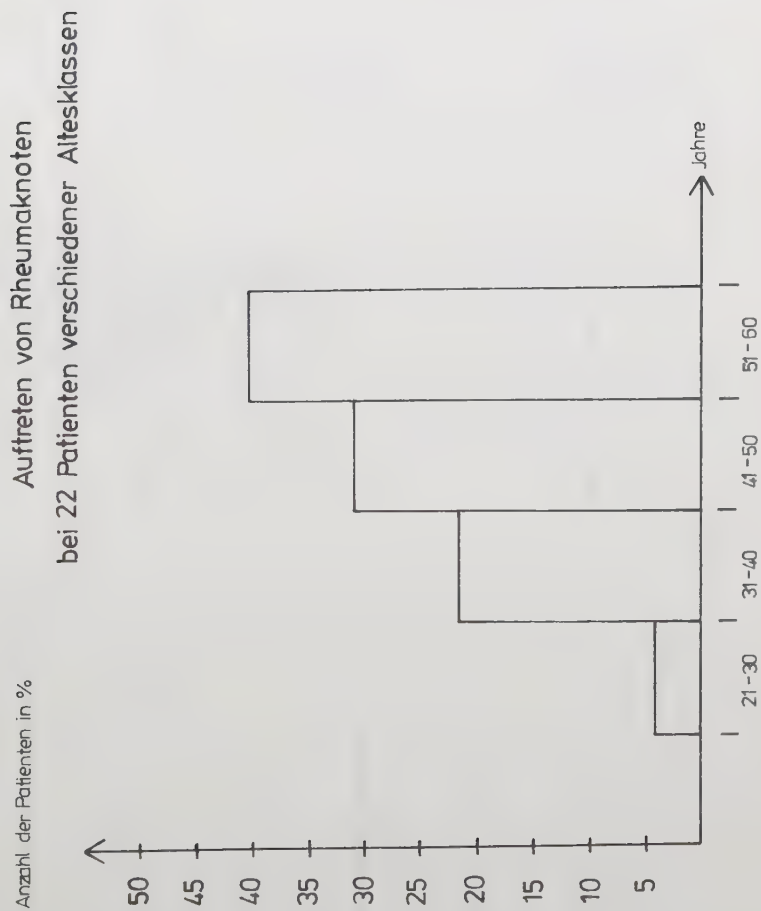
Bei SOKOLOFF (1953) waren von 7 Patienten, die einen Rheumaknoten aufwiesen, 3 zwischen 30 und 40, 2 zwischen 40 und 50 und 2 zwischen 50 und 60 Jahre alt. BYWATERS stellte 1958 bei allen 20 Fällen, in denen eine eindeutige PcP diagnostiziert wurde, ein Alter von mindestens 37 Jahren fest. Auch die beiden Patienten von HIROHATA et al. (1975), bei denen eine histologische Untersuchung vorgenommen wurde, waren 49 und 50 Jahre alt.

Nimmt man alle Fälle, außer denen von BYWATERS (1958) - aus dessen Angaben gehen keine einzelnen Altersklassen hervor - zusammen, so ergibt sich folgende Aufstellung:

Altersklasse	Literatur (SOKOLOFF und HIROHATA et al.)		eigene Beobachtungen	
	Zahl der Fälle	%	Zahl der Fälle	%
21 - 30	0	0	1	8
31 - 40	3	33,3	2	15
41 - 50	4	44,5	2	15
51 - 60	2	22,2	7	54
61 - 70	0	0	1	8
Summe	9	100	13	100

Meine Beobachtungen stehen nicht im Widerspruch zu den Angaben in der Literatur. Man muß berücksichtigen, daß die Anzahl der Fälle sehr gering ist.

Graphisch dargestellt ergibt sich folgendes Bild:

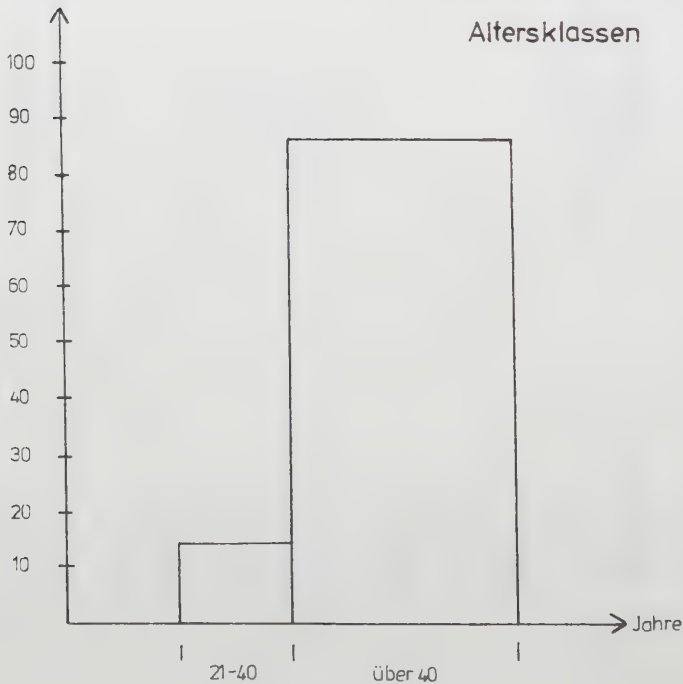


Will man BYWATERS (1958) mit berücksichtigen, so muß man in zwei Altersklassen aufteilen, und zwar bis etwa 40 Jahre und über 40 Jahre, da BYWATERS keine einzelnen Altersangaben anführt:

Altersklasse	Zahl der Fälle	%
bis 40	6	14
über 40	36	86
Summe	42	100

Anzahl der Patienten in %

Auftreten von Rheumaknoten bei 42 Patienten verschiedener Altersklassen



Diese sowie die folgenden Literaturangaben bestätigen meine Ergebnisse, wonach sich ersehen läßt, daß die Morbidität oberhalb des 40. Lebensjahres erheblich zunimmt.

HAHN (1976) spricht von einem Morbiditätsgipfel um das 40. Lebensjahr. HARTMANN und DEICHER (1976) kommen bei 16 Patienten auf ein Durchschnittsalter von 51,1 Jahren, und SANDRITTER (1975-2) beobachtet eine Häufung zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.

1.3 Vergleich

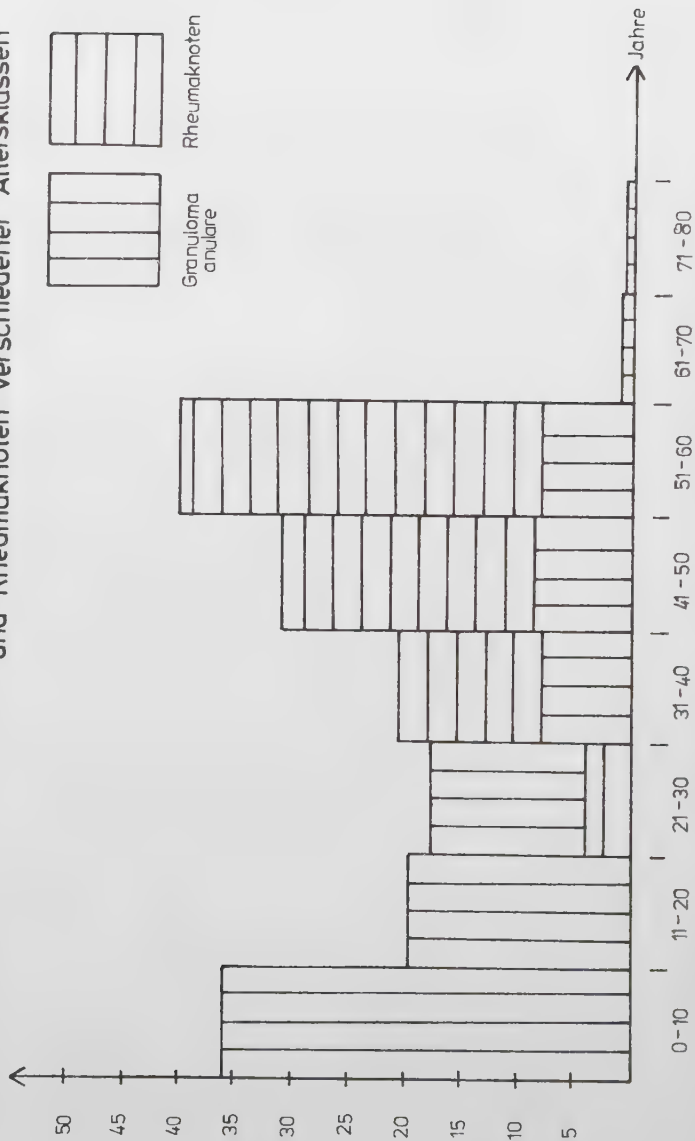
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden wohl zum Gesamtbild der Erkrankungen nicht unbeträchtlich beitragen können.

Der Häufigkeitsgipfel liegt beim Rheumaknoten eindeutig zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, während er bei Granuloma anulare unterhalb des 30. Lebensjahres liegt.

Dies zeigt sich besonders deutlich, wenn man die Altershäufigkeit beider Erkrankungen in einem Koordinatensystem gemeinsam graphisch darstellt.

Vergleich der Altershäufigkeit von Granuloma anulare und Rheumaknoten verschiedener Altersklassen

Anzahl der Patienten in %



2. Geschlecht

2.1 Granuloma anulare

Weibliche Patienten waren bei GLEITZ und HEITE von 449 Fällen 285 (63,5 %), bei LEMEZ von 144 Patienten 86 (59,6 %), bei BURNIER und REJZEK von 76 Patienten 38 (50,0 %), bei WORINGER und CHORAZAK bei 60 Patienten 34 (56,6 %) und bei LITTLE von 47 Patienten 24 (51,1 %) (GLEITZ und HEITE, 1954).

Dies bedeutet ein Verhältnis von nahezu ♀:♂ = 3:2, was meinem Ergebnis entspricht (s. S. 27).

Faßt man diese Ergebnisse einschließlich meiner zusammen, so erhält man folgendes Bild:

Gesamtzahl	davon weiblich	davon männlich
803	483	320
in Prozent		
100	60,15	39,85

Hierbei kommt man auf ein Verhältnis ♀:♂ = 3:2.

2.2 Rheumaknoten

Nimmt man die Fälle von SOKOLOFF (1953) und HIROHATA (1975) zusammen, so ergibt sich ein Bild, das meine Angaben (♀:♂ = 2:1) bestätigt.

Von den 9 Patienten dieser Autoren mit Rheumaknoten sind 6 (66,7 %) weiblichen und 3 (33,3 %) männlichen Geschlechtes. Alle Beobachtungen zusammen, einschließlich

derer bei meinen 13 Patienten, ergeben dann folgendes Verhältnis: 22 Patienten, davon 15 (65 %) weiblich und 7 (35 %) männlich. Dies entspricht einem Verhältnis ♀:♂ von fast 2:1. HAHN (1976) berichtet von einem Verhältnis ♀:♂ = 3:1.

2.3 Vergleich

Bei beiden Krankheiten ist also das weibliche Geschlecht häufiger betroffen als das männliche. Beim Rheumaknoten ist das Verhältnis ♀:♂ mit 2:1 etwas größer als bei Granuloma anulare mit 3:2.

3. Lokalisation

3.1 Granuloma anulare

Bei GLEITZ und HEITE (1954) weisen 460 Fälle in der Literatur 704 Lokalisationen auf. Davon entfallen 36 auf das Handgelenk (7,8 %), 85 auf die Arme (18,5 %) und 325 auf die Hand (70,6 %). Diese drei Lokalisationen machen also 96,9 % aus. Bei diesen Ergebnissen liegt jedoch die Vermutung nahe, daß eben diese drei Lokalisationen häufig bei einem Patienten gleichzeitig vorhanden waren, so daß die Prozentzahlen für die oberen Extremitäten in bezug auf die Gesamtzahl der Fälle um einiges niedriger liegen dürften und sich meinen Ergebnissen (Hand 56 %, Handgelenk 7 %, Unterarm 7 %, Ellenbogen 26 %, Oberarm 4 %) schließlich doch mehr nähern als zunächst erwartet.

Andere Lokalisationen sind bei GLEITZ und HEITE (1954): Der Kopf 58 mal (12,2 %), der Stamm 50 mal (10,9 %), die Beine 88 mal (19,1 %) und die Füße 62 mal (13,5 %).

Man kann also insgesamt davon ausgehen, daß etwa zwei Drittel der Veränderungen an den oberen Extremitäten auftreten, wovon wiederum der Hauptteil auf die Hände entfällt.

Dies kann entweder ausschließlich an diesen Stellen sein oder aber in Kombination mit anderen Lokalisationen.

3.2 Rheumaknoten

KEIL (1938) berichtet von einer Untersuchung DAWSONs, die auf 245 Fällen mit rheumatoider Arthritis basiert, von denen 66 Patienten Rheumaknoten mit 83 verschiedenen Lokalisationen aufweisen. Davon entfielen auf

	absolut	%
Ellenbogen	60	91
Knie	8	12
Sprunggelenk	6	9
Knöchel	6	9
Sakralwirbel	3	5
Hinterhaupt	2	3

Wenn meine Ergebnisse mit 77 % Anteil der Ellenbogen mit den 91 % in obiger Tabelle nicht ganz übereinstimmen, so kommen meine Angaben, wonach 92 % der Lokalisationen an den oberen Extremitäten, und zwar an Ellenbogen und distal davon, anzutreffen sind, doch sehr in die Nähe obiger Werte. Auch wenn hier bei Lokalisationen an den oberen Extremitäten ausschließlich die Ellenbogen betroffen sind, wird meine Beobachtung dadurch gestützt, daß bei anderen Autoren die oberen Extremitäten nicht nur an den Ellenbogen befallen sind.

HIROHATA et al. (1975) beobachteten als Lokalisation Ellenbogen, Ulnakante, Patella, Tibia und Knöchel und stimmen darin mit LEVER (1958) überein. HARTMANN und DEICHER (1976) sprechen von Druckstellen, insbesondere an Ellenbogen. Auch FASSBENDER (1975) hält für den typischen Sitz Ellenbogen und Ulnakante.

Aus diesen Angaben folgt, daß die oberen Extremitäten fast immer allein oder in Kombination mit anderen Körperstellen an den Ellenbogen und distal davon betroffen sind, in den meisten Fällen aber an den Ellenbogen, wobei nach KEIL (1938) die genaue Lokalisation 3 - 4 cm unterhalb des Olecranon liegt.

3.3 Vergleich

Sowohl bei Granuloma anulare als auch beim Rheumaknotenwarendie Hauptlokalisation die oberen Extremitäten, beim Rheumaknoten etwas eindrucksvoller in der Anzahl als bei Granuloma anulare.

Hiervon entfiel der größte Teil bei Granuloma anulare auf die Hände, beim Rheumaknoten auf die Ellenbogen.

4. Serologie und Blutgerinnung

4.1 Granuloma anulare

REINHARD et al. (1970) geben bei einem Patienten von den dreien, die sie histologisch untersuchten, den Rheumafaktor an. Dieser erwies sich als negativ. Bei den beiden anderen wurde die BSG n. W. gemessen, wobei sie einmal normal und einmal leicht erhöht war.

Dies bedeutet zwar keinen Widerspruch zu meinen Angaben, läßt aber auf Grund der wenigen Untersuchungen auch keine sichere Folgerung zu.

Lediglich wenn man alle Ergebnisse zusammen nimmt, rundet sich das Bild etwas ab:

Es ergeben sich 5 Tests des Rheumafaktors mit jeweils negativem Ausgang (100 %). Von 5 Messungen der BSG n. W. waren 3 normal (60 %).

4.2 Rheumaknoten

Eine etwas genauere Aussage lassen die Angaben bei Rheumaknoten zu. In beiden Fällen, die HIROHATA et al. (1975) histologisch untersuchten, war der Rheumafaktor positiv und die BSG n. W. erhöht. Außerdem bestand eine hypochrome Anämie, ein erniedrigter Hämatokrit, und einmal war das Hämoglobin erniedrigt. Auch diese Ergebnisse widersprechen nicht meinen Angaben (s. S. 29). Somit waren von 13 Bestimmungen des Rheumafaktors 12, also 92 %, positiv und die BSG n. W. war in 10 von 10 Fällen, also 100 %, erhöht.

Außerdem weisen FASSBENDER (1969-1, 1969-2, 1970, 1975) und GERTLER (1970) darauf hin, daß der Rheumafaktor bei vorhandenem Rheumaknoten stets positiv ist. GERTLER (1970) spricht zusätzlich von einer hohen BSG n. W.

4.3 Vergleich

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse ergibt ein recht eindruckvolles Bild:

Der Rheumafaktor war bei Granuloma anulare stets negativ, beim Rheumaknoten zu 92 % positiv.

Die BSG n.W. war bei Granuloma anulare zu 60 % normal, beim Rheumaknoten immer erhöht.

5. Alter der Veränderungen bei der Excision

5.1 Granuloma anulare

Hierüber konnte ich keine Angaben in der Literatur finden.

Das Ergebnis, wonach 88 % der Veränderungen bis zu 3 Jahre alt sind, ist aber so klar, daß man daraus schließen kann, daß der Hauptteil der Veränderungen bis zu 3 Jahre alt ist (siehe ERGEBNISSE Punkt 5.1).

5.2 Rheumaknoten

Hier gab es nur 4 Angaben in meinen Unterlagen (siehe ERGEBNISSE Punkt 5.2), die durch KEIL (1938) bestätigt werden, der von einigen Monaten bis zu vielen Jahren, manchmal bis zu 15 Jahren, spricht.

5.3 Vergleich

Obwohl das Alter der Veränderungen bei Granuloma anulare hauptsächlich bis zu 3 Jahren beträgt, kann man nicht daraus schließen, daß Fälle, die älteren Datums sind, für Rheumaknoten sprechen. Es gibt nämlich einerseits Fälle des Granuloma anulare, die wesentlich älter sind, andererseits Rheumaknoten, die noch sehr jungen Datums sind.

Als Baustein mit anderen Kriterien wird das Alter der Veränderungen aber wohl dienen können.

6. Sitz und Art der Veränderungen

6.1 Epidermis

6.1.1 Granuloma anulare

Die Epidermis ist in den vorliegenden Beschreibungen entweder gar nicht oder nur wenig verändert. Nach BRUN (1921) zeigt sie keine pathologischen Veränderungen. Auch BOLDT (1939) spricht von fehlenden oder geringen Epithelveränderungen. Sind Veränderungen festzustellen, so beschränken sie sich nach seiner Meinung stets auf die nächste Nachbarschaft des cutanen Erkrankungsherd, sind rein mittelbarer Natur und in weitestem Maße von der Entwicklung des subcutanen Infiltrates abhängig. Daher ist die Epidermis über jüngeren und kleineren Erkrankungsherden, so GANS (1925), gar nicht oder kaum verändert. Er beobachtete ebenso wie ARNDT (1911) ein mäßiges inter- und intrazelluläres Ödem des Rete Malpighii mit gelegentlich dazwischenliegenden, in Durchwanderung begriffenen Granulocyten. Im Gegensatz zu GRÜTZ und HORNEMANN (1921), bei denen immer eine Vermehrung der Zellen des Stratum spinosum vorliegt (auch RADCLIFFE-CROCKER, 1902), spricht GANS (1925) von einer gelegentlichen Verbreiterung der Stachelzellenschicht mit oft ungewöhnlich zahlreichen Mitosen über älteren Erkrankungsherden. ARNDT (1911) erwähnt nur eine geringe Vermehrung der Mitosen in dieser Hautschicht, und LITTLE (1908) verneint sogar eine Akanthose. In Zusammenhang mit dem Ödem bringt GANS (1925) den Schwund des Keratohyalins. Eine Folge hiervon könnte eine von LEINBROCK (1955) beobachtete geringe Verdickung der Hornschicht sein (VAN DER LUGT, 1969, LITTLE, 1908, RADCLIFFE-

CROCKER, 1902). Dieser Ansicht schließt sich GOTTRON (1963) an, der auch eine etwas abgeflachte Epidermis erwähnt.

Gelegentlich wird auch von einer Parakeratose berichtet (GANS, 1925, GRÜTZ und HORNEMANN, 1921). Aus einer Verminderung der Zellagen mit Verstreichung der Papillen resultiert nach Ansicht von LEINBROCK (1955) insgesamt eine geringe Atrophie. JACOBI (1931) konnte jedoch keine nennenswerten Veränderungen feststellen, und die meisten Autoren erwähnen die Epidermis erst gar nicht.

Wenn von meinen Präparaten nur 46 % Veränderungen der Epidermis zeigten und diese dann keine besonders starke Ausprägung hatten, so stimmt diese Beobachtung mit den Beschreibungen der Literatur überein.

Die Präparate mit Veränderungen der Epidermis zeigten zu 77 % eine mäßiggradige Akanthose. Nach GRÜTZ und HORNEMANN (1921) und RADCLIFFE-CROCKER (1902) ist dies immer der Fall, nach GANS (1925) nur gelegentlich, dafür aber oft sehr stark. Auch ARNDT (1911) bestätigt meine Angaben, während sie von LITTLE (1908) verneint werden.

In 60 % meiner Fälle mit Epidermisveränderungen lag eine Hyperkeratose vor, welche auch von GOTTRON (1963), LEINBROCK (1955), LITTLE (1908), VAN DER LUGT (1969) und RADCLIFFE-CROCKER (1902) beobachtet wurde.

Von einer Parakeratose, die in 23 % der Fälle vorlag, berichten als einer gelegentlichen Er-

scheinung auch GANS (1925) und GRÜTZ und HORNE-MANN (1921).

Die in 15 % der Probeexcisionen beobachtete profilarme Epidermis wird von GOTTRON (1963) und LEINBROCK (1955) bestätigt.

Alle anderen in der Literatur erwähnten möglichen Veränderungen der Epidermis waren in meinen Präparaten nicht vorhanden.

6.1.2 Rheumaknoten

GOTTRON (1954) erwähnt als einziger eine mäßige Hyperkeratose, die sich öfters über den Knoten entwickelt und an das Vorliegen von Warzen denken läßt.

Weitere Veränderungen der Epidermis wurden in der mir zur Verfügung stehenden Literatur nicht beschrieben.

Auch in meinen Präparaten konnten in 27 % der Fälle Epidermisveränderungen festgestellt werden, die die Angaben GOTTRONS bestätigten. Die Hälfte wies eine schwache, die andere eine starke Hyperkeratose auf.

75 % der Fälle zeigten zudem eine Atrophie, was allerdings in der Literatur nicht angeführt wird.

6.1.3 Vergleich

Zwar kommen Epidermisveränderungen bei Granuloma anulare etwas häufiger vor als beim Rheumaknoten, sie sind aber keinesfalls regelmäßig vorhanden und

meist nur wenig ausgeprägt.

Aus diesem Grunde werden sie wohl kaum als wesentliches Unterscheidungsmerkmal dienen können.

6.2 Corium

6.2.1 Granuloma anulare

BRUN (1921) hält das Stratum papillare für stets frei von Veränderungen.

Andererseits hat ARNDT (1911) einige perivaskuläre Infiltrate und sogar von wenig umfangreichen Zellmänteln eingeschaidete Gefäße ("In der Umgebung dieses Hauptherdes, durch alle Schichten des Coriums verstreut, ...") beobachtet. Perivaskuläre Infiltrate im Papillarkörper finden sich auch bei GANS (1925), der jedoch von vereinzelt Ausläufern des hauptsächlich in der Cutis sitzenden (gemeint ist wohl das Stratum reticulare bzw. das Stratum subpapillare) Erkrankungsherd bis in das Stratum papillare hinauf berichtet. LEINBROCK (1955) fand hier (" ... in der oberen, mittleren und tieferen Cutis") mehr oder minder stark ausgeprägte runde bis ovale nekrobiotische Gewebsbezirke. Ein nekrobiotischer Herd davon ist sogar von einem rund angelegten Wall aus "Epitheloidzellen" und Lymphocyten umgeben. Er zeigt im Zentrum eine Homogenisierung, Klumpung und Fragmentierung der kollagenen Faserbündel und in kurze Stücke zerfallene, teils geschnurte elastische Fasern.

Eine höchst auffallende perivaskuläre Infiltration aller Cutisschichten ist ebenso bei GRÜTZ und HORNE-MANN (1921) nachzulesen.

Abhängig von der Höhenlage der Gewebsneubildung ist nach JACOBI (1931) das Stratum papillare ebenso wie das Stratum subpapillare entweder vollkommen normal, oder es weist ein leichtes Ödem (STETTLER, 1921), einzelne perivaskuläre Infiltrate und gelegentlich Vermehrung der fixen Bindegewebszellen auf.

Auch KEIL (1938) spricht von pathologischen Veränderungen des Stratum papillare, ohne diese jedoch zu beschreiben.

Nach der Literatur wird das Stratum subpapillare häufiger in Mitleidenschaft gezogen. Seine Beteiligung wird um so stärker, so GANS (1925), je mehr man sich dem eigentlichen Sitz der Veränderung nähert. Bei ARNDT (1911) hingegen gibt es dort nur einige perivaskuläre Infiltrate, und nach LITTLE (1908) ist diese Zone fast normal.

Der Haupterkrankungsherd liegt nach Beobachtungen fast aller Autoren in der mittleren Schicht der Cutis, d. h. im äußeren Teil des Stratum reticulare. In Untersuchungen von LITTLE (1908) lagen die Hauptveränderungen bei einem Teil der Patienten in den mittleren und unteren Schichten der Cutis (auch GERTLER, 1970), bei einem anderen Teil an der Hautunterhautgrenze. LUTZ (1957) lokalisiert sie in den mittleren Schichten des Stratum reticulare.

Es ist ein Granulationsgewebe, das nach GANS (1925) in den zentralen Abschnitten meist scharf abgesetzt ist, nach dem Rande zu unregelmäßiger wird und sich allmählich verliert. Im Vergleich zur Umgebung des Granulationsgewebes sind also die zen-

tralen Abschnitte mehr verändert als die peripheren. Zur Peripherie des Knotens hin wird nach ARNDT (1911) die Begrenzung des Herdes immer unregelmäßiger und unschärfer. Die sich zwischen den Zellansammlungen befindlichen und durch diese auseinandergedrängten Bindegewebsbalken (siehe unten) nehmen nach ARNDT (1911) an Breite zu, die regressiven Veränderungen nehmen mehr und mehr ab und sind schließlich überhaupt nicht mehr nachzuweisen. Das Bindegewebe ist aufgelockert und wenig intensiv gefärbt. Außerdem beobachtete BRUN (1921), daß sich in den Schnitten verhältnismäßig viel kleine Gefäße finden, um die die Infiltrate angeordnet sind.

Überwiegend spricht man von einer zentralen Nekrose.

GOTTRON (1963) berichtet von einer zentralen fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes. Auch VAN DER LUGT (1969) bezeichnet das Bild als Degeneration des kollagenen Bindegewebes, erwähnt aber auch das Auftreten von Nekrobiosen. FRENKEN und THIJE (1967) verneinen eine völlige Nekrose und beschreiben den Vorgang als inkomplette Degeneration des Kollagens. LEVER (1958) schreibt von einer herdförmigen Degeneration des Kollagens im Corium, wenn sie vollständig ist, von einer Koagulationsnekrose, von Mucinablagerungen zwischen den degenerierten kollagenen Bündeln und von reaktiver Entzündung und Fibrose.

GOTTRON (1963) hat auch eine mehr mucinhaltige Insudation (mit Thionin und Mucicarmin anfärbbar) festgestellt. Mucin wird auch von GANS (1925),

FRENKEN und THIJE (1967) und GERTLER (1970) angeführt. ARNDT (1911) hingegen konnte weder Fibrin (Färbung nach WEIGERT) noch Mucin (Färbung mit Thionin und Mucicarmin) nachweisen.

Die untersten Schichten des Corium zeigen nach BRUN (1921) keinerlei Veränderungen. Dieser Auffassung widerspricht GANS (1925), nach dessen Beobachtungen die Veränderungen bis an die Grenze zur Subcutis reichen. Auch ARNDT (1911) und LITTLE (1908) führen die Hautunterhautgrenze an.

Bei JACOBI (1931) lassen sich in einem Falle in tiefcutanen Herden obliterierte Gefäße bis an die Nekrose hin verfolgen, die innerhalb der Nekrose mehr oder weniger schnell unter Schwinden der Elastica jegliche Struktur verlieren.

In 23 % meiner Präparate dringen einige Lymphocyten an das Stratum basale im Bereich umschriebener perivaskulärer Infiltrate im oberen Corium. Dieser Beobachtung widerspricht, wie oben zu sehen ist, BRUN (1921).

Übereinstimmung herrscht darin aber mit ARNDT (1911), GANS (1925), GRÜTZ und HORNEMANN (1921), JACOBI (1931) und LEINBROCK (1955).

Die weiteren Veränderungen im Bereich des oberen Coriums, die noch in der Literatur angeführt sind, außer dem Haupterkrankungsherd, kann ich nicht bestätigen.

Die Hauptveränderungen zeigten sich in Gestalt von Bindegewebsalterationen mit Kernarmut, was mit den Angaben in der Literatur übereinstimmt. Zwar wird dort allgemein von einer zentralen Nekrose ge-

sprochen, diese ist aber in den seltensten Fällen komplett.

Wenn sich der Haupterkrankungsherd nach der Literatur im äußeren Teil des Stratum reticulare befindet, widerspricht auch dies nicht meinen Beobachtungen, wonach das obere Corium in 80 % der Fälle allein oder zusammen mit anderen Schichten beteiligt ist und das mittlere Corium in 64 % der Fälle.

Das untere Corium ist, das wird auch in der Literatur bestätigt, allein nie befallen. Es sind immer andere Schichten mitbeteiligt.

6.2.2 Rheumaknoten

GERTLER (1970) erwähnt als Möglichkeit des Sitzes u. a. auch das Corium, während FASSBENDER (1975) betont, daß sich die Hautknoten selten im tiefen Corium selbst befinden.

Sonst wird über Veränderungen im Corium nicht berichtet.

Nach meinen Angaben wird das Corium etwas häufiger betroffen, nämlich in 40 % der Fälle.

6.2.3 Vergleich

Zwar kommen die Lymphocyten, die im Fall des Granuloma anulare in einigen Präparaten vorhanden sind und bis an das Stratum basale reichen, beim Rheumaknoten nicht vor, aber sie sind doch nicht so regelmäßig und häufig, als daß sie als klares Unterscheidungsmerkmal herangezogen werden könnten.

Anders sieht es da schon mit dem Vorkommen des Haupterkrankungsherdes aus. Obwohl in vielen Fällen die Veränderungen bis an die Grenze zur Subcutis reichen, kann man davon ausgehen, daß das tiefe Corium bei Granuloma anulare allein nie befallen ist. Immer, und das steht nicht im Widerspruch zu den Berichten in der Literatur, ist entweder das obere oder das mittlere Corium mitbeteiligt. Beim Rheumaknoten lag nur ein Fall vor, bei dem die Veränderungen etwas höher lagen als die tiefe Cutis.

Liegen die Veränderungen also ausschließlich in der tiefen Cutis oder tiefer, so ist zu bezweifeln, daß es sich um Granuloma anulare handelt.

Sind sie hingegen zusätzlich oder allein im mittleren Corium anzutreffen, so spricht dies doch sehr für Granuloma anulare, und beim Auftreten im oberen Corium ist dies fast sicher anzunehmen.

6.3 Subcutis

6.3.1 Granuloma anulare

Mehrere Autoren (BOLDT, 1939, FASSBENDER, 1975, GOTTRON, 1963, JACOBI, 1931, KEIL, 1938, LITTLE, 1908, VAN DER LUGT, 1969, REINHARD et al., 1970) erkannten als Sitz auch die Subcutis. BOWERS (1949) spricht von seltenen Fällen des subcutanen Granuloma anulare.

Diese subcutanen Knoten treten nach FASSBENDER (1975) bei Erwachsenen sehr selten und bei Kindern gelegentlich auf. Nach VAN DER LUGT (1969) brauchen diese Knoten nicht mit der Cutis in Verbindung zu stehen. Seiner Meinung nach treten sie bei Kindern zusammen mit cutanen Knoten auf, aber ebenso auch solitär.

GOTTRON (1963) bezeichnet in diesen Fällen die Hautoberfläche als vollkommen unverändert. Er beschreibt die Knötchen in der subcutanen Schicht wie folgt: "Mikroskopisch weisen aber auch diese das für das Granuloma anulare charakteristische histologische Substrat auf, das sich im Bereich der Bindegewebssepten des Fettgewebes ausbreitet. Die Fettläppchen können durch das Septuminfiltrat verdrängt werden, ohne daß dabei 'Wucheratrophie' auftritt."

JACOBI (1931) meint, daß man aus diesem Grunde hin und wieder innerhalb der Zellmasse vereinzelte Lücken finden kann, die ausgefallenen Fettzellen entsprechen. Die Beziehung des Krankheitsgeschehens zu den Gefäßen tritt nach GOTTRON (1963) bei den subcutanen Infiltraten besonders klar zutage. Er stimmt hier mit JACOBI (1931) überein, der, obwohl er die Cutis als meist frei von krankhaft veränderten Arterien bezeichnet, "im ganzen Bereiche eines subcutanen Herdes eine zentral gelegene Arterie verfolgen" konnte, "die in den peripheren Anteilen eine deutliche Quellung und Wucherung der Intima, deren Kerne palisadenartig gestellt sind, erkennen läßt sowie eine perivaskuläre Infiltration mit Rundzellen, die die Adventitia und das umgebende Bindegewebe auseinanderdrängt. In den zentralen Partien ist das Lumen durch produktive endarteriitische Prozesse vollständig obliteriert, die Adventitia

und das umgebende Bindegewebe durch ein massiges, in der Hauptsache aus epitheloiden Zellen bestehendes Infiltrat aufgelockert und auseinandergedrängt. Gleichzeitig verfällt das Bindegewebe einer partiellen Nekrose, die das Gefäß in Form eines mehr oder weniger geschlossenen Ringes umschließt."

Nach REINHARD et al. (1970) sitzt die Lokalisation an der Cutis-Subcutis-Grenze und etwas tiefer. Charakteristisch ist dort der zur Nekrose meist scharf abgesetzte Histiocytenwall. Auch hier gibt es häufig ausgesprochen proliferative Gefäßzeichnungen mit gelegentlich vollständiger Obliteration im Randbereich.

In bezug auf die Subcutis gibt es keine Parallele zur Literatur, weil in meinen Präparaten keine Veränderungen der Subcutis beobachtet werden konnten.

6.3.2 Rheumaknoten

Der Haupterkrankungsherd liegt in der Subcutis. Dies wird von keinem Autor bezweifelt.

BYWATERS et al. (1958), FASSBENDER (1975), GERTLER (1970), KEIL (1938), KORTING (1974), LEVER (1958), NOWOSLAWSKI und BRZOSKO (1967) und SOKOLOFF (1953) beschreiben die subcutanen Knoten als aus 3 Zonen bestehende Veränderungen:

1. zentrale Nekrose,
2. radiär angeordnete Zellpalisade bzw. Zellwall,
3. umschließende Zone.

Da auch bei meinen Fällen in 60 % die Subcutis allein befallen war, liegt hier kein Widerspruch zu den Angaben in der Literatur vor.

6.3.3 Vergleich

Wenn in keinem Fall von Granuloma anulare die Subcutis befallen war, hingegen aber in 60 % der Fälle von Rheumaknoten, muß man bei Vorliegen von Veränderungen in der Subcutis bezweifeln, daß es sich um Granuloma anulare handelt.

7. Form und Art der Nekrosen

7.1 Granuloma anulare

GANS (1925) weist darauf hin, daß die Veränderungen des zentralen Abschnittes vom Zeitpunkt der Untersuchung abhängen. Gleicher Ansicht sind GRÜTZ und HORNEMANN (1921), die diese Feststellung aber auf alle Bereiche des Granuloma anulare beziehen.

Auf Unterschiede zwischen einer unvollständigen und einer vollständigen Form weist auch FASSBENDER (1975) hin (ebenso LEVER, 1958).

REINHARD et al. (1970) beobachteten in mehreren kleinen Herden wenig ausgeprägte, in größeren Einzelherden ausgeprägtere Nekrobiosen.

Im nekrobiotischen Herd ist nach ARNDT (1911) und GANS (1925) der Aufbau des Bindegewebes nur schlecht oder gar nicht mehr sichtbar. Nur spärliche Zell- und Kernreste sind von dem ursprünglichen Gewebe übriggeblieben. JACOBI (1931) sah unter ihnen eine Reihe gut erhaltener polynucleärer Granulocyten, die in den Randabschnitten des Knotens fast vollkommen fehlen (GANS, 1925).

FRENKEN und THIJE (1967) bemerkten zwischen den degenerierten Kollagenfasern infiltrierende Histiocyten und Fibroblasten, LEVER (1958) darüber hinaus Lymphocyten und sich neu bildendes Kollagen. ARNDT (1911) sowie JACOBI (1931) erwähnen vereinzelt nackte, geschrumpfte Bindegewebskerne, unregelmäßig rundlich, auch fadenförmig gestaltete, intensiv dunkel gefärbte Chromatinbröckel und zum Teil zerfallene, meist aber gut erhaltene Granulocyten, deren gelappte Kerne namentlich in den Grenzbezirken der Nekrosen gut kenntlich sind. Sie sind als Folge der leukocytotaktisch wirkenden Nekrose des kollagenen Gewebes aufzufassen. Auch ARNDT (1911) konnte in der Peripherie des Knotens und seiner näheren und weiteren Umgebung extravasculäre Granulocyten nicht ausmachen. An anderer Stelle berichtet er jedoch von ganz vereinzelt und in ganz unregelmäßiger Verteilung zwischen den anderen Elementen verstreuten gelapptkernigen Leukocyten, die in der unmittelbaren Umgebung und auch innerhalb der nekrotischen Partien etwas reichlicher sind. Nach LEINBROCK (1955) sind die Zellkerne im Zentrum stark reduziert, teils vollständig zugrundegegangen.

Der Grad der Nekrose des elastischen und kollagenen Gewebes ist nach GANS (1925) ein wechselnder. Laut FASSBENDER (1975) zeigt das Granuloma anulare in seiner inkompletten Form nur eine fleckförmige unvollständige Degeneration der kollagenen Fasern mit Einlagerung von metachromatischer schleimartiger Substanz.

In dem ganzen erkrankten Bezirk, so GANS (1925), geht das elastische Gewebe meist völlig verloren, in den Randbezirken bleiben vereinzelte, zartere Fasern erhalten, dann aber, schreibt LITTLE (1908), sind sie fragmentiert. Eine Fragmentierung haben auch LEVER (1958) wie auch FRENKEN und THIJE (1967) erkannt. In dem Gebiet, in welchem das Bindegewebe noch nicht völlig zugrundegegangen ist und diese Fragmente vorkommen, bezeichnet LITTLE (1908) das Gewebe als ödematös. Auch nach JACOBI (1931) und LEINBROCK (1955) sind die elastischen Fasern stark reduziert und zum Teil vollkommen zerstört. ARNDT (1911) macht diese Beobachtung in der ganzen Ausdehnung des Knotens und stellt fest, daß der Schwund gleich vollständig in den zellreichen Fächern und in den bindegewebigen Septen ist und nur in den peripheren Abschnitten vereinzelte zarte, weder morphologisch noch tinktoriell veränderte Fasern bei stärkeren Vergrößerungen wahrgenommen werden können. ARZT (1952) berichtet von einer rarefizierten Elastica, desgleichen BRUN (1921), der noch eine geringe Schlängelung anführt.

Zwischen leuchtend rot gefärbten Balken des kollagenen Gewebes schieben sich nach ARNDT (1911) und JACOBI (1931) in VAN GIESON-Präparaten schmutzig gelbliche Streifen ein, die nach dem Zentrum zu an Umfang zunehmen. ARNDT (1911) stellt fest, daß es sich hier um Nekrosen des kollagenen Bindegewebes handelt, die sich deutlich von den rotgefärbten wohl-erhaltenen kollagenen Fasern abheben und zur Mitte der einzelnen Krankheitsherde hin zunehmen. Sie ziehen von dem nekrotischen Zentrum meist radiär angeordnet in umgebende Zellen-

filtrate hinein. Manchmal färbt sich das gesamte degenerierte Kollagen metachromatisch.

Diese Veränderungen befallen vorwiegend das Bindegewebe und weisen infolgedessen eine eigentümlich fächerförmige Anordnung auf. Die zellreichen Abschnitte der Neubildung sind verhältnismäßig wenig betroffen (ARNDT, 1911). Hier bedarf es einer kurzen Erläuterung:

ARNDT (1911) bezeichnet den gesamten Erkrankungsherd als ziemlich scharf rundlich begrenzte Gewebsneubildung. Diese besteht einerseits aus zelligen, in langen Zügen, aber auch in rundlichen Haufen angeordneten Elementen. Damit ist der umgebende Infiltratmantel gemeint.

Andererseits besteht sie aus durch die Zellansammlung fächerförmig auseinandergedrängten, zum Teil normal gefärbten, zum Teil in ihrer Färbbarkeit stark veränderten Balken und Strängen des ursprünglichen kollagenen Stützgewebes. Damit sind die Nekrosen gemeint.

ARNDT (1911) wies innerhalb der gelblichen, schlecht färbbaren Bezirke mit stärkeren Vergrößerungen vielfach gröbere und feinere blaßrötlich gefärbte Fasern nach, die zum Teil Reste des ursprünglich kollagenen Bindegewebes, zum Teil von der Peripherie einwachsendes, junges, fibrilläres Bindegewebe darstellen. Auch LEVER (1958) erwähnt sich neubildendes Kollagen. Er fand in Krankheitsherden mit unvollständiger Degeneration unscharf begrenzte Bezirke, in denen die Kollagenfasern verschiedene Stadien von Degeneration, von Homogenisierung und Fragmen-

tierung bis zu granulärer Degeneration und Koagulationsnekrose zeigten. Eine beträchtliche Menge des Kollagens kann aber an solchen Stellen normal aussehen. Desgleichen sahen ARZT (1952) und FRENKEN und THIJE (1967) fragmentierte Kollagenbündel.

Dort, wo das Nekrosegebiet und das umgebende Bindegewebe manchmal eine Unterbrechung haben, spricht BOWERS (1949) von einem netzförmigen Aussehen. Diese Retikulinfasern entsprechen aber, wie oben erwähnt, nach GOTTRON (1963) nicht echten Retikulinfasern.

In 93 % meiner Fälle war die Form der Nekrosen von runder bis ovaler Form, die nach außen wallartig durch Zellinfiltrate gegen die weitere Umgebung abgegrenzt war. Diese Ansicht stimmt mit der von ARNDT (1911) überein.

Daß sowohl kleinere als auch größere Herde vorzufinden waren, wird von REINHARD et al. (1970) bestätigt, bei denen jedoch größere Einzelherde ausgeprägteren Nekrosen entsprachen.

Unterschiede zwischen einer unvollständigen und vollständigen Form, wie sie schon FASSBENDER (1975), GANS (1925), LEVER (1958) und REINHARD et al. (1970) erwähnen, reichen von zentralen metachromatisch sich färbenden, teils kernarmen Bindegewebsarealen über Bezirke mit Kernarmut und nekrobiotischem Zerfall von Bindegewebe bis zur kompletten Nekrose.

Die Beobachtung, daß diese kompletten Nekrosen nur sehr selten auftraten und dann auch stets in Be-

gleitung von häufigeren inkompletten Nekroseherden, wird auch durch die Angaben von ARNDT (1911) und JACOBI (1931) bestätigt, wonach in diesen Gebieten vereinzelte nackte, geschrumpfte Bindegewebskerne vorkommen. Auch die Beschreibung anderer Zelltypen, die nach der Literatur in diesem Gebiet auftreten, spricht gegen eine komplette Nekrose mit Homogenisierung.

Diese Zelltypen waren jedoch in meinen Präparaten nicht vorhanden.

7.2 Rheumaknoten

COLLINS (1949) stellt fest, daß kleine Knoten nur einen nekrotischen Herd aufweisen, größere Knoten jedoch viele Herde. So ist nach ihm auch das Wachstum einerseits auf Aggregation neuer Herde, andererseits auf die Ausdehnung des ursprünglichen Herdes zurückzuführen.

Nach FASSBENDER (1975) läßt ein einzelner Knoten oft mehrere, unregelmäßig große Nekrosefelder erkennen, die miteinander konfluieren können (EICHMANN spricht 1973 von größeren Nekrosebezirken, was auch auf ein Konfluieren hinweist). Er berichtet weiter, daß das nekrotische Zentrum weitgehend homogen ist. Es wird auch von BOWERS (1949) als homogen bezeichnet, der jedoch manchmal eine spärliche Infiltration mit Lymphocyten oder Leukocyten beobachtet hat. GERTLER (1970) dagegen stellt fest, daß die zentrale Zone keine Zellen aufweist. Auch sonst werden Zellen innerhalb dieser Zone nicht erwähnt.

Wie in diesem Zusammenhang das Wort "homogen" und auch der Begriff "Nekrose" auf eine vollständige

Degeneration hinweisen, sprechen LEVER (1958) und EICHMANN (1973), der mit einer Verkäsung vergleicht, ausdrücklich von einer vollständigen Nekrose.

COLLINS (1949) verweist aber auf verschiedene Entwicklungsstadien. So erkennt FASSBENDER (1975) in frühen Fällen noch ursprüngliche lokale Strukturen in Kerntrümmern, Kollagenfaserresten und streifenförmigen Fibrineinlagerungen. Nach SOKOLOFF (1953) besteht der subcutane Knoten bei rheumatoider Arthritis in der frühen Phase der Entwicklung vor allem aus vaskulärem Granulationsgewebe (s. o.).

Auf Fibrineinlagerungen weist auch die Bezeichnung "fibrinoide" Nekrose hin, die von COLLINS (1949), GERTLER (1970), GOTTRON (1954) und SANDRITTER (1975-2) gebraucht wird (KORTING, 1974: fibroider Gewebsschaden). BYWATERS et al. (1958) berichten von einer granulären Masse mit Fibrin, Fibrinoid und geschwollenen kollagenen Fasern (auch KEIL, 1938). Kollagen erwähnen auch BOWERS (1949) und EICHMANN (1973). Kerntrümmer wurden auch von BYWATERS (1958) beobachtet.

Nach ihnen enthält die Nekrose weiterhin Fetttröpfchen (FASSBENDER, 1975: Neutralfette, EICHMANN, 1973: Lipaide) und Cholesterin (auch FASSBENDER, 1975). EICHMANN (1973) beobachtete ziemlich selten Ablagerungen von Mukopolysacchariden und FASSBENDER (1975) Phospholipide, Glykosaminoglykan, andere Plasmaproteine, proteolytische Enzyme und Enzyme lysosomaler Herkunft (MALDYK und WALCZAK, 1968, BURSTONE, 1956).

NOWOSLAWSKI und BRZOSKO (1967) bemerkten eine auffallende Eosinophilie, starke PAS-Reaktion und

Argyrophilie und COLLINS (1949) manchmal eine Verflüssigung sehr alter Knoten (auch FASSBENDER, 1975, und GOTTRON, 1954), aber keine Kalzifizierung, die aber nach FASSBENDER (1975) selten vorkommt. Letzterer spricht auch davon, daß oberflächlich gelegene Herde ulzerieren und den toten Inhalt nach außen abstoßen können (auch GOTTRON, 1954).

FASSBENDER (1975) berichtet, daß elektronenoptische Untersuchungen der Nekrosen (GIESEKING et al., 1969) die lichtmikroskopischen Befunde grundsätzlich bestätigt haben:

1. dichtes Netzwerk aus Fibrin,
2. Zellfragmente,
3. Kerentrümmer,
4. spärliche Reste von kollagenen Fasern.

Außerdem stellt er fest, daß Granulocyten, Bakterien und Pilze mit keiner bekannten Methode nachgewiesen werden konnten.

Die zentrale Nekrose ist nach FASSBENDER (1969-1) oval bis landkartenartig verzweigt.

Die Nekroseherde meiner 15 Präparate waren auch von ovaler Form, zum Teil (33 %) waren zusätzlich landkartenartig verzweigte Nekroseherde vorhanden.

Auch in meinen Fällen zeichneten sich ältere Nekrosen dadurch aus, daß sie zur Verflüssigung neigten, basophil waren und gelegentlich Einlagerungen von Kalksalzen zeigten. Auch die von NOWOSLAWSKI und BRZOSKO (1967) bemerkte Eosinophilie kann ich für jüngere Herde bestätigen.

Mit der Ansicht, daß die Nekrosen stets komplett oder fast komplett waren, stimmen die Beschreibungen in der Literatur überein. Auf diesen Umstand weist auch der von BOWERS (1949) und FASSBENDER (1975) gebrauchte Begriff "homogen" hin.

7.3 Vergleich

Die hauptsächlichlichen Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen liegen vor allem im Grad der Ausbildung der Nekrosen.

Während man bei Granuloma anulare meist nicht von kompletten Nekrosen sprechen konnte und wenn, dann immer in Begleitung von häufigeren inkompletten, waren diese beim Rheumaknoten stets komplett oder fast komplett.

Da die Form jeweils rund bis oval sein kann, glaube ich, daß dies kaum als Unterscheidungsmerkmal zu verwenden ist.

Auch das mögliche Vorkommen von Zellen und Einlagerungen ist so unregelmäßig, daß man auch dies nicht dafür heranziehen kann.

8. Zellulärer Randwall

8.1 Granuloma anulare

In den Beschreibungen von ARNDT (1911) und JACOBI (1931) schneidet die Nekrose häufig mit scharfer Grenze gegen die "Epitheloid"-Zellansammlungen ab. Diese Zellen sind nach ARNDT (1911), GERTLER (1970) und LEVER (1958) radiär, nach BOWERS (1949), EICHMANN (1973), FASSBENDER (1975), KEIL (1938), LEIN-

BROCK (1955) und VAN DER LUGT (1969) palisadenartig angeordnet. Eine ähnliche Anordnung konstatiert auch BRUN (1921), wenn er schreibt, daß in einzelnen Schnitten die scharf abgegrenzte Zeichnung der rundlichen größeren Infiltrate typisch ist, deren Zellen strahlenförmig angeordnet sind und deren Zentrum eine deutliche Nekrose aufweist.

FASSBENDER (1975) jedoch stellt darüber hinaus fest, daß diese Zellpalisade bei der inkompletten Form des Granuloma anulare fehlt und selbst in der voll ausgeprägten Form nicht vollkommen regelmäßig ausgebildet ist. Auch VAN DER LUGT (1969) fügt hinzu, daß in kleineren Herden die randständige Aktivität nur teilweise und lokal begrenzt ausgeprägt ist.

GOTTRON (1963) spricht von einer peripher angeordneten Zellwucherung um die Nekrobiose, die in einer Hyperplasie des perivaskulären reticulären Gewebes beruht. GRÜTZ und HORNEMANN (1921) beschreiben einen Demarkationsvorgang als ein in ringförmiger Randzone die Nekroseherde umgebendes zelliges Infiltrat, das nach dem Zentrum zu vielfach ganz abgesetzt erscheint und dort überwiegend aus "epitheloiden" Zellen, nach der Peripherie hingegen meist aus Lymphocyten besteht.

Im wesentlichen dürften meine Angaben mit der Literatur übereinstimmen, wenn nur bei einem Viertel der Erkrankungen die Palisade entwickelt war, bei 7 % nur teilweise und bei 68 % nicht vorhanden war.

8.2 Rheumaknoten

Der oben beschriebene Nekroseherd ist nach EICHMANN (1973) zur Umgebung hin scharf abgegrenzt. Durch die Beobachtungen von LETTERER (1967) wird nach FASSBENDER (1975) die schroffe Grenze zwischen totem Zentrum und höchst vitaler Zellformation dadurch verständlich, daß eine Immunreaktion entweder eine Zelle tötet oder aber zu verstärkter Proliferation anregt. COLLINS (1949) beschreibt diese Grenze als einen Zellwall, der eine Folgereaktion von Zellen im Rückzug vor der fortschreitenden Nekrose und nicht die Vorhut einer Organisation darstellt und aus einkreisenden, kranzartigen, dichtgepackten Zellen besteht, die radiär angeordnet sind und einer Palisade ähneln. Die Bezeichnung "Zellpalisade" wird von nahezu allen Autoren gebraucht.

Auch bei meinen Präparaten kann man den Begriff "Zellpalisade" immer gebrauchen, da eine radiär angeordnete Zellformation stets zu beobachten war. In 73 % der Fälle war die zentrale Nekrose sogar komplett oder fast komplett von diesen palisadenartig angeordneten Zellen umgeben.

8.3 Vergleich

Wenn man bei Granuloma anulare nur in einem Viertel aller Fälle von einer voll entwickelten Palisadenanordnung sprechen kann, beim Rheumaknoten aber immer und davon in 73 % in stark ausgeprägter Form, so wird die Beobachtung einer Zellpalisade die Vermutung der Diagnose Rheumaknoten verstärken.

9. Zelluläres Randinfiltrat

9.1 Granuloma anulare

Hier möchte ich des Verständnisses wegen vorwegschicken, daß die Autoren für die gleichen Zelltypen - dies geht aus den Beschreibungen hervor - verschiedene Bezeichnungen verwenden. Diese sind "Epitheloid"-Zellen, gewucherte Bindegewebszellen, Fibroblasten, Fibrocyten, Histiocyten und Retikulumzellen. Histiocyten entstehen aus Bindegewebszellen und können selbst wieder zu Fibroblasten und jeder anderen Mesenchymzelle werden (WATZKA, 1969). Da andererseits in ein und derselben Beschreibung die gleichen Zelltypen unterschiedliches Aussehen haben können (rundlich, oval, spindelförmig, langausgezogen), ist dies wohl auf ein unterschiedliches Alter des Krankheitsherdes bei Probeexcision zurückzuführen.

FRENKEN und THIJE (1967) erwähnen keinen Demarkationsvorgang und sprechen im Gegenteil von Histiocyten, Fibroblasten und einer variierenden Anzahl von Lymphocyten, die die Gebiete der Kollagen Degeneration infiltrieren.

Nach BRUN (1921) bestehen die Infiltrate hauptsächlich aus Lymphocyten (auch LUTZ, 1957), - bei KEIL (1938) Fibroblasten und nur gelegentlich Lymphocyten - jedoch an manchen Stellen, an denen noch normale Bindegewebsfasern eingeschlossen sind, aus Granulocyten (letztere selten auch bei ARNDT, 1911, BOWERS, 1949, und GANS, 1925). Am Rand der Infiltrate überwiegen seiner Meinung nach aber "epitheloide" Zellen (nach dem Zentrum hin folglich die Lymphocyten), die ohne Zwischensubstanz dicht aneinandergedrängt liegen, zuweilen aber in ein feines Retikulum eingelagert sind.

Hier widerspricht WAGNER (1962), der Lymphocyten als peripher angeordnete Zellen bezeichnet. Mit dieser Feststellung steht er nicht alleine, weil GANS (1925) konstatiert, daß die "Epitheloid"-Zellen sich besonders dicht in der unmittelbaren Umgebung des zentralen nekrotischen Bezirkes befinden, denen zum Gesunden hin (also zur Peripherie) immer mehr Lymphocyten beigemischt sind. Auch LEINBROCK (1955) bemerkt, daß sich an der Herdperipherie ein dichter Wall teils palisadenförmig angeordneter Fibroblasten, Fibrocyten und weiter außen ein mehr oder minder dichter Lymphocytenwall befindet. Ebenso lokalisiert sie ARNDT (1911) in den peripheren Abschnitten der Gewebsneubildung.

Eine große Anzahl von Autoren bringt das Auftreten von Lymphocyten in Beziehung zu Blutgefäßen oder neugebildeten Blutgefäßen (ARNDT, 1911, EICHMANN, 1973, FASSBENDER, 1975, GANS, 1925, GERTLER, 1970, GOTTRON, 1963, GRÜTZ und HORNEMANN, 1921, JACOBI, 1931, LEVER, 1958, STETTLER, 1921, STÜHMER, 1934).

Häufig liegen die gewucherten Bindegewebelemente in den größeren und feineren Maschen eines namentlich an den VAN GIESON-Präparaten sehr gut sichtbaren Netzwerkes kollagener Fasern (siehe oben bei BRUN, 1921), die wohl vorwiegend auf das auseinandergedrängte ursprüngliche Stützgewebe zu beziehen sind (ARNDT, 1911).

Hier ist noch zu bemerken, daß GOTTRON (1963) die an diesem Geschehen beteiligten Lymphocyten für reticulären Ursprunges hält und nicht für vasculär ausgewanderte Gebilde.

Letztere Ansicht unterstützt auch GANS (1925), der Ansammlungen dieser "epitheloiden" Zellen in zwei

verschiedenen Gruppierungen beobachtet hat. Entweder sind sie zu langen Zügen angeordnet und manchmal so dicht gelagert, daß eine Zwischensubstanz nicht nachweisbar ist (epitheloide Anordnung), oder (häufiger) sie liegen in den Maschen eines kollagenen Fasernetzes, das zum Teil auseinandergedrängtem Mutterboden, zum Teil neugebildetem Bindegewebe entspricht.

Das elastische Gewebe innerhalb des Bindegewebes, das durch die größeren Infiltrate auseinandergedrängt ist, sieht man nach BRUN (1921) in der Elastinfärbung nach WEIGERT deutlich rarefiziert. Hier sind die Fasern aber nicht wellig, sondern längsgestreckt.

Die zwei Arten von Zellen, die den Hauptanteil des zellig-infiltrierten Bezirks, der die Nekrose wallartig umgibt, ausmachen, hat ARNDT (1911), nachstehend zusammengefaßt, am ausführlichsten beschrieben:

"Erstere, die in der überwiegenden Mehrzahl vorkommen, sind rundliche, ovale, spindelförmige, langausgezogene, polygonale Zellen, die mitunter durch pseudopodienartige Fortsätze miteinander in Verbindung treten. Sie weisen fast alle einen breiten Protoplasmasaum (auch GANS, 1925) und einen, seltener zwei, dann meist mit ihren Längsachsen in einer geraden Linie stehende, gelegentlich auch drei und vier regellos angeordnete Kerne auf.

Diese Nuclei sind rundlich, oval oder spindelförmig (auch GANS, 1925), bisweilen etwas eingebuchtet, scharf konturiert und blaß. Sie lassen in dem zarten Chromatinnetz meist ein bis zwei Nucleoli erkennen.

Alle Zellen sind auf den Typus der gewucherten Bindegewebszelle zurückzuführen (auch GANS, 1925). Nicht selten sind sie in mitotischer Teilung begriffen (auch GANS, 1925). Mitunter sieht man drei bis vier karyokinetische Figuren in einem Gesichtsfeld. Sie werden als Fibroblasten oder aber auch wegen ihres Protoplasmareichtums als Epitheloidzellen bezeichnet.

Die zweite Art Zellen, die wie oben bereits erwähnt, vorwiegend in den peripheren Abschnitten des Walls vorkommen, sind kleinere, rundliche Zellen. Sie weisen keinen oder nur einen äußerst schmalen Protoplasmasaum auf.

Der Nucleus ist mehr oder weniger rundlich, in allen Zellen ungefähr gleich groß und chromatinreich.

Kernteilungsfiguren waren in diesen Zellen niemals festzustellen. Nach ihrem morphologischen und tinktoriellen Verhalten sind sie als Lymphocyten aufzufassen. Es finden sich keine Lymphoblasten". Diese sind protoplasmareicher.

Mit der Beschreibung der Zellen bindegewebigen Ursprunges stimmen ARNDT (1911) und LITTLE (1908) überein. Die andere Zellart ist bei LITTLE (1908) jedoch groß, mononukleär, stark anfärbbar bei Kernfärbung, größer als Granulocyten, ohne den protoplasmatischen Randsaum der Plasmazellen (er wirkt wie ein schmaler Hof mit einem zentralen Kern) und die größte der Zellmasse.

LITTLE (1908) erwähnt noch als dritte Zellart einige große schwach färbbare "Epitheloid"-Zellen in der

Zellmasse, die sich aber mit keiner Beschreibung eines weiteren Autors identifizierten.

JACOBI (1931) erklärt, daß neben diesen Zellen alle anderen Zellformen vollkommen in den Hintergrund treten.

Mastzellen kommen hin und wieder vor bei ARNDT (1911), GANS (1925), GRÜTZ und HORNE-MANN (1921), JACOBI (1931) und LITTLE (1908). ARNDT (1911) und JACOBI (1931) haben sie in den peripheren Abschnitten des Herdes und in seiner Umgebung beobachtet; sie sind häufig im Zerfall begriffen und erscheinen als metachromatisch gefärbte Körnchenhaufen ohne Kern, sog. Spritzzellen UNNAS (ARNDT, 1911).

Polynukleäre Granulocyten in spärlicher Anzahl erwähnen ARNDT (1911), GANS (1925), GRÜTZ und HORNE-MANN (1921) sowie JACOBI (1931).

Riesenzellen ohne weitere Beschreibung haben GERTLER (1970), GRÜTZ und HORNE-MANN (1921), LITTLE (1908), VAN DER LUGT (1969) und SANDRITTER (1975) beobachtet, im Gegensatz zu STETTLER (1921), der keine sah.

Fremdkörperriesenzellen führen EICHMANN (1973), FASSBENDER (1975), FRENKEN und THIJE (1967), GOTTRON (1963) und LEVER (1958) an. Dieser Ansicht widerspricht KORTING (1974).

LANGHANSsche Riesenzellen sahen FRENKEN und THIJE (1967), JACOBI (1911) und GOTTRON (1963) nicht vertreten.

Die Ansichten über Plasmazellen gehen noch mehr auseinander. Hier sind für das Vorhandensein BOWERS (1949), EICHMANN (1973), GANS (1925), GOTTRON (1963), GRÜTZ und HORNEMANN (1921), JACOBI (1931) und STÜHMER (1934), während ARNDT (1911), BRUN (1921), GERTLER (1970) und STETTLER (1921) dagegen sind.

GOTTRON (1963) erwähnt noch als einziger Monocyten. Diese entsprechen aber ja Histiocyten, nur daß sie eben vasculären Ursprungs sind. So nennt sie LETTERER (1959) histiomonocytäre Zellen.

Eosinophile Granulocyten wurden von BOWERS (1949), EICHMANN (1973) und GOTTRON (1963) vereinzelt beobachtet.

Meine Angaben, daß immer Lymphocyten vorhanden waren, werden von den meisten Autoren bestätigt.

Ebenso waren in 47 % der Fälle Histiocyten oder Fibroblasten zu erkennen, während nur in 11 % der Fälle Riesenzellen auszumachen waren.

Andere in der Literatur beschriebene Zellen konnten nicht beobachtet werden.

Den Hauptanteil machten fast immer die Lymphocyten aus.

9.2 Rheumaknoten

KEIL (1938) beschreibt die Zellen dieser mehrere Zellagen tiefen Palisade als einkernige Zellen, die wahrscheinlich von primitiven mesenchymalen (auch COLLINS, 1949, und GOTTRON, 1954) Elementen

abgeleitet sind. Sie sind nach COLLINS (1949) nur spärlich differenziert und ähneln Fibroblasten und Histiocyten (auch GERTLER, 1970, und LEVER, 1958). BYWATERS (1958) bezeichnet sie als Fibroblasten und EICHMANN (1973) als Histiocyten.

Da weder Fibroblasten noch Histiocyten Endformen darstellen und, wie oben erwähnt, die eine Form in die andere übergehen kann, ist dies wohl auf das Alter der Veränderungen zurückzuführen.

So schreibt KORTING (1974), daß das histologische wie histochemische Verhalten in weitem Maße vom Alter der Veränderungen abhängig ist. Er weist auch darauf hin, daß elektronenmikroskopische Untersuchungen zu erweisen scheinen, daß Histiocyten im rheumatischen Granulom doch nur ganz vereinzelt vorkommen. Die Zellen sollen vielmehr von Gefäßwandzellen abstammen (auch BENEKE, 1971). Diese Aussagen stützen sich auf Untersuchungen GIESEKINGS et al. (1969).

Demnach unterscheiden GIESEKING et al. (1969) zwischen "myoiden Lyocyten" als innerer und "endothelialen Pinocyten" als äußerer Schicht des Zellwalls.

Die "myoiden Lyocyten" enthalten nach ihren Untersuchungen in ihrem Zytoplasma dichte Büschel feiner Filamente, die feinstrukturell mit den Myofilamenten glatter Muskelzellen identisch sind. Durch ihre großen globulären lysosomenartigen Einschlusskörper sollen sie hauptsächlich zur Auflösung der in der Umgebung liegenden Fibringerinnsel befähigt sein.

Die "endothelialen Pinocyten" sind durch ihren Gehalt an schmalen stäbchenförmigen Lysosomen gekennzeichnet, und in ihren peripheren Zytoplasmazonen treten zahlreiche Pinocytosebläschen auf. Daraus schließen GIESEKING et al. (1969), daß diese Zellen verflüssigte Abbauprodukte resorbieren.

BOWERS (1949) bezeichnet die Palisadenzellen als Histiocyten des endothelialen Typs.

Es handelt sich nach FASSBENDER (1975) und SOKOLOFF (1953) um längliche Zellen, und DRAHEIM (1959) und GERTLER (1970) beschreiben sie als spindelförmige Zellen. Sie haben nach BYWATERS et al. (1958) große Kerne, die aber nach FASSBENDER (1975) in Form und Größe variieren und oval bis länglich sind. Er hat auch gelegentlich vereinzelte Mitosen beobachtet, ebenso wie COLLINS (1949), der aber noch andere Zellen mit zwei oder mehr Kernen gesehen hat.

Es könnte sich hierbei um die von EICHMANN (1973), GERTLER (1970), GOTTRON (1954) und NOWOSLAWSKI und BRZOSKO (1967) gelegentlich beobachteten Riesenzellen handeln. GIESEKING et al. (1969) hingegen stellen fest, daß es sich bei den lichtmikroskopisch als mehrkernige Riesenzellen imponierenden Zellen um "myoide Lyocyten" handelt, da sie mit ihren tentakelartigen Zytoplasmafortsätzen stellenweise sehr ineinander verzahnt sind.

GERTLER (1970) berichtet noch von infiltrierten Rundzellen und NOWOSLAWSKI und BRZOSKO (1967) von Lymphocyten und Plasmazellen. Für diese Zone erwähnt aber sonst kein Autor von Histiocyten und Fibroblasten abweichende Zelltypen.

Umschließende Zone

NOWOSLAWSKI und BRZOSKO (1967) bezeichnen diese Zone als ödematöses Bindegewebe, das gewöhnlich einkernige Infiltrationen enthält, die aus Lymphocyten und Plasmazellen zusammengesetzt waren und die Blutgefäße umgaben. COLLINS (1949) spricht von einem zellulären, fibrösen Gewebe, das durchdrungen ist von kleinen Blutgefäßen und diffus infiltriert ist von Lymphocyten und Plasmazellen, gelegentlich mit Granulocyten und manchmal, jedoch nicht üblicherweise, einer beträchtlichen Anzahl von eosinophilen Granulocyten. Die gleiche Beobachtung machten BYWATERS et al. (1958). Auch SOKOLOFF (1963) hat um einige Gefäße kleine Aggregationen von Lymphocyten und einige neutrophile Granulocyten bemerkt.

FASSBENDER (1969-1) spricht zwar auch von selten vorkommenden Lymphocyten und Plasmazellen, die sich gelegentlich mantelartig um benachbarte kleine Venen gelagert finden. Seiner Meinung nach treten aber Granulocyten praktisch nie auf, zumindest aber fehlt eine nennenswerte granulocytäre Reaktion.

Demnach entsprechen meine Beobachtungen im wesentlichen den Angaben in der Literatur, da der Hauptteil der Zellpalisaden von Histiocyten und in geringerem Umfang von Fibroblasten gebildet wird. Ebenso verhält es sich mit den perivaskulären Lymphocyteninfiltraten (s. V. 10.2 und 10.3, S. 85, 86).

9.3 Vergleich

Zur Unterscheidung kann man lediglich Histiocyten, Fibroblasten und Lymphocyten heranziehen.

Das überwiegende Vorkommen von Lymphocyten spricht für Granuloma anulare, Histiocyten und Fibroblasten deuten eher auf Rheumaknoten hin.

10. Neubildung von Blutgefäßen

10.1 Granuloma anulare

Nach GOTTRON (1963) weisen die Gefäße in der Nachbarschaft des Hauptkrankheitsherdess sowie die Schweißdrüsen meist einen Infiltratmantel gleichen Aufbaus auf, in welchem vereinzelt Mastzellen (auch ARNDT, 1911, JACOBI, 1931, und LITTLE, 1908) auffindbar sind. FASSBENDER (1975) bezeichnet eine mantelförmige Lymphocyteninfiltration (auch EICHMANN, 1973, FRENKEN und THIJE, 1967, GERTLER, 1970, LEVER, 1958, REINHARD et al., 1970) um neugebildete Blutgefäße in unmittelbarer Nachbarschaft des Knotens als ein weiteres Merkmal des Granuloma anulare.

Von perivaskulären Infiltraten, die sehr wenig umfangreich sind und in den mittleren Schichten des Corium den Verzweigungen des Gefäßbaumes folgen, berichtet ARNDT (1911).

Diese nehmen nach JACOBI (1931) peripherwärts mehr und mehr an Umfang ab. Er spricht, wie auch ARNDT (1911), von gewucherten Perithelien als spindelförmigen, hellkernigen Elementen und Lymphocyten als kleinen runden, dunkelkernigen Zellen. ARNDT (1911) konnte auch hier keine Plasmazellen erkennen.

Dieser Ansicht kommt auch GANS (1925) sehr nahe, wenn er berichtet, daß die erweiterten Gefäße in der Umgebung des Krankheitsherdess von einem

perivasculären Infiltrat umgeben sind, das sich hauptsächlich aus Lymphocyten und gewucherten Gefäßwandzellen in wechselnder Zahl aufbaut. BRUN (1921) bezeichnet diese Erscheinungen als zahlreiche zerstreut liegende, aber scharf umschriebene, kleinzellige Infiltrate, die in der Hauptsache um die Gefäße angeordnet sind.

Die Schweißdrüsen sind erhalten, was auch ARNDT (1911) vermerkt, obwohl er Zellanhäufungen um dieselben feststellte (letzteres auch LEINBROCK, 1955). FRENKEN und THIJE (1967) bezeichnen die Schweißdrüsen als normal, LITTLE (1908) hat hingegen beobachtet, daß erweiterte Schweißdrüsenausführungsgänge vorkommen.

Während GOTTRON (1963) ausdrücklich betont, daß keine Blutgefäßsprossung vorkommt, sah BOWERS (1949) neue Gefäßformationen, und auch FASSBENDER (1975), GERTLER (1970) und STÜHMER (1934) erwähnen neugebildete Blutgefäße. Zum Rande des Erkrankungsherdes, damit bestätigt GANS (1925) auch hier ARNDT (1911), werden diese neugebildeten Gefäßsprossen besonders zahlreich.

Die neugebildeten Gefäße zeigen nach ARNDT (1911) und REINHARD et al. (1970) vielfach geschwollene und stark ins Lumen vorspringende Endothelien. STÜHMER (1934) schreibt sogar von Endothelwucherungen bis zu völligem Verschuß in tieferen Lagen. Es sind, wie ARNDT (1911) und REINHARD et al. (1970) berichten, hyperplastische Veränderungen vorhanden, die sich an der überwiegenden Mehrzahl der jungen Gefäße nachweisen lassen.

An den kleinen und mittelgroßen Venen finden sich, so ARNDT (1911), deutliche Intimawucherungen, die meist einseitig in die Lichtung vorspringen und dieselbe mehr oder weniger vollständig verschließen, im Gegensatz zu VAN DER LUGT (1969), der trotz Intimawucherungen einen Verschuß verneint. Die in unmittelbarer Nachbarschaft gelegenen Arterien erscheinen nach Meinung von ARNDT (1911) vollkommen normal. GANS (1925) berichtet, daß namentlich die Venen durch eine deutliche Intimawucherung in wechselndem Grade verschlossen sind und die Arterien unverändert erscheinen (auch JACOBI, 1931). Er hebt aber die neugebildeten Gefäße nicht so sehr in den Vordergrund, sondern schreibt lediglich: "Auch diese zeigen geschwollene Endothelien und Intimawucherungen."

Arterien und Venen dagegen weisen nach GRÜTZ und HORNEMANN (1921) fast überall Gefäßveränderungen in der Form von mehr oder weniger hochgradigen Endothelwucherungen auf.

Ausschließlich arterielle Gefäße führt LEINBROCK (1955) an, die durch eine Intimaschwellung und eine Auflockerung der Media mit Wucherung adventitieller Elemente und geringer zellulärer Infiltration (Lymphocyten und Leukocyten) der Gefäßwand verändert sind.

Nach BOLDT (1939) sind Gefäßveränderungen selten nachweisbar, und EICHMANN (1973), KORTING (1974) und LEVER (1958) vermissen stärkere Gefäßveränderungen.

In diesen Punkten kann ich Angaben in der Literatur nur insofern bestätigen, als bei mir nur in 52 %

der Fälle (15 von 29) perivascular gelagerte Lymphocyteninfiltrate zu erkennen waren, die sich in der Umgebung von palisadenförmigen Zellinfiltraten befanden, die um Bindegewebsdegenerationen angeordnet waren, sich aber auch selbst sekundär um nekrobiotische Bindegewebsbezirke anordneten:

Die von mir in Punkt 10.1 der Ergebnisse genannten Venennetze werden in der Literatur nicht erwähnt.

10.2 Rheumaknoten

In der Schicht des umgebenden dichten Bindegewebes sind nach KEIL (1938) die Blutgefäße der eigentliche Sitz der Veränderungen. Auch SOKOLOFF (1953) beobachtete in dieser Zone wie auch DRAHEIM (1959) Blutgefäßproliferationen, die aber gewöhnlich kein deutliches Merkmal sein sollen.

GERTLER (1970) erwähnt neugebildete, zum Teil wandverdickte Gefäße, und auch COLLINS (1949) berichtet von kleinen Gruppen muskulärer Arterien, oft mit Endarteriitis und perivascularen Ansammlungen von Lymphocyten. EICHMANN (1973) beobachtete nur eine Hyperplasie der Kapillaren mit perivascularer Lymphocyteninfiltrat und im Frühstadium gelegentlich eine Vasculitis.

NOWOSLAWSKI und BRZOSKO (1967) haben in allen Fällen in der zentralen Zone mehrere hyalinisierte und thrombosierte Blutgefäße bemerkt. Auch FASSBENDER (1969-1) fand gelegentlich zugrundegegangene Blutgefäße im Bereich der Nekrose.

Wenn bei meinen Beobachtungen in 8 Fällen (53 %) innerhalb der Nekrosen Blutgefäße zu erkennen waren, so widersprechen diese nicht den Angaben in der Literatur.

Dies gilt auch für das Vorkommen von vereinzelt Lymphocyten um Blutgefäße in 7 der 15 Fälle (46 %). Perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate kamen nur in einem Fall vor.

10.3 Vergleich

Beim Rheumaknoten kamen nur in einem Fall perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate vor, bei Granuloma anulare in 52 %. Damit deutet das Vorkommen von perivaskulären Lymphocyteninfiltraten eher auf Granuloma anulare hin.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Auswertung der 28 Präparate von den 26 Patienten mit Granuloma anulare und der 68 Präparate von 13 Patienten mit Rheumaknoten, wobei letztere 15 verschiedene Lokalisationen aufwiesen, ergibt folgendes Bild:

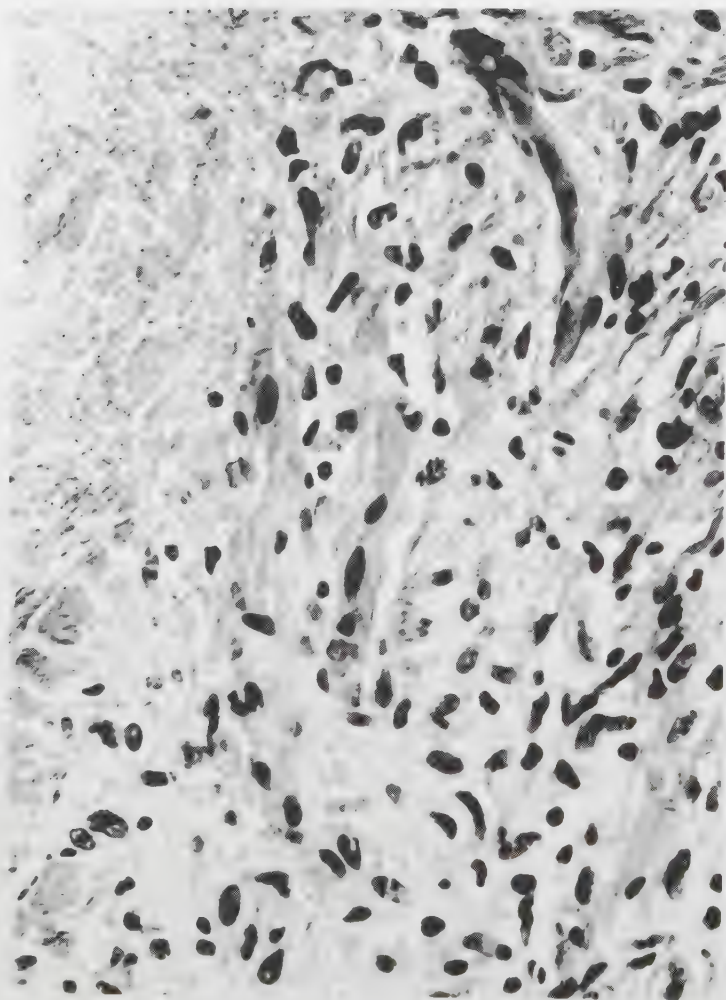
1. Der Häufigkeitsgipfel liegt beim Rheumaknoten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, beim Granuloma anulare unterhalb des 30. Lebensjahres.
2. Das Verhältnis von weiblichem zu männlichem Geschlecht verhält sich bei Granuloma anulare wie 3:2, beim Rheumaknoten wie 2:1.
3. Hauptlokalisation waren jeweils die oberen Extremitäten. Hiervon entfiel bei Granuloma anulare der größte Teil auf die Hände (56 %), beim Rheumaknoten allein oder in Kombination mit anderen Lokalisationen 54 %. Bevorzugter Sitz der Rheumaknoten war mit 77 % der Ellenbogen. An dieser Stelle fanden sich dagegen nur 26 % der Granuloma anulare.
4. Der Rheumafaktor war bei Granuloma anulare stets negativ, beim Rheumaknoten zu 92 % positiv.
5. Die BSG n. W. war bei Granuloma anulare zu 60 % normal, beim Rheumaknoten immer erhöht.
6. Das Alter der Veränderungen bei Granuloma anulare lag in 88 % unterhalb von 3 Jahren, beim Rheumaknoten zwischen wenigen Monaten und 20 Jahren.

7. Epidermisveränderungen waren bei Granuloma anulare nur in 46 % der Fälle vorhanden (davon 77 % Akanthose, 60 % Hyperkeratose, 23 % Parakeratose, 15 % proliferierende Epidermis), beim Rheumaknoten nur in 27 % der Fälle als Hyperkeratose, wovon 75 % zudem eine Atrophie aufwiesen.
8. Im Corium sind im Fall des Granuloma anulare gelegentlich einige Lymphocyten vorhanden, die bis an das Stratum basale reichen, beim Rheumaknoten nicht.
9. Die Lokalisation des Haupterkrankungsherdes liegt bei Granuloma anulare in 80 % der Fälle allein oder zusammen mit anderen beteiligten Schichten im oberen Corium. In 64 % der Fälle trifft dies für das mittlere Corium zu. Das untere Corium ist ohne Beteiligung anderer Schichten nie befallen. Die Subcutis war nie betroffen.
Beim Rheumaknoten befindet sich der Haupterkrankungsherd zu 60 % in der Subcutis, zu 33 % im unteren Corium und zu 7 % im mittleren Corium.
10. Die Form der Nekroseherde bei Granuloma anulare war fast immer (93 %) rund bis oval, beim Rheumaknoten stets oval, wovon in 33 % der Fälle zusätzlich landkartenartig verzweigte Nekroseherde vorhanden waren.
11. Bei Granuloma anulare war die Nekrose meist nicht komplett und wenn, dann immer in Begleitung von häufigeren inkompletten Nekrosen.
12. Die charakteristische Zellpalisade, die aus großen, länglichen, großkernigen und unreifen

bindegewebigen Zellelementen besteht, welche dicht aneinander gelagert, radiär angeordnet sind, war bei Granuloma anulare nur in einem Viertel der Fälle ausgebildet. Beim Rheumaknoten war immer eine Zellpalisade vorhanden, davon in 73 % stark ausgeprägt.

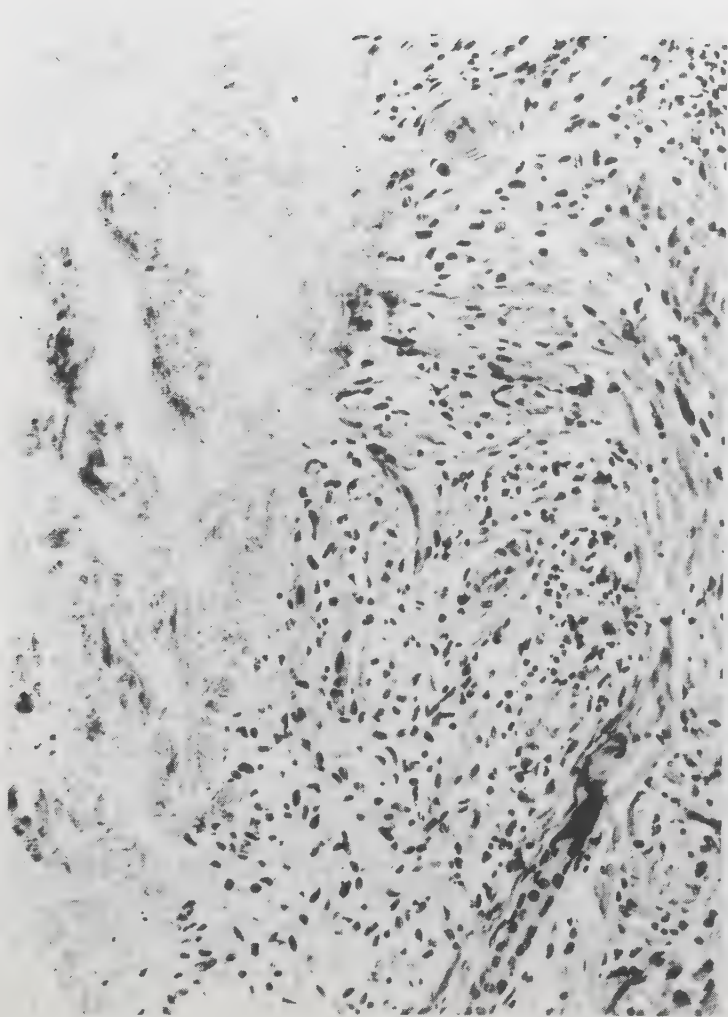
13. Die Zellen des Randinfiltrates bestanden im wesentlichen aus Histiocyten, Fibroblasten und Lymphocyten. Den Hauptanteil machten bei Granuloma anulare fast immer die Lymphocyten aus, beim Rheumaknoten waren dies Histiocyten und Fibroblasten.
14. Perivasculäre Lymphocyteninfiltrate kamen bei Granuloma anulare in 52 % der Fälle, beim Rheumaknoten nur in einem Fall vor.
15. Das Granuloma anulare hatte eine sehr starke Neubildung von kleinen Venennetzen in der Nachbarschaft. Dies war beim Rheumaknoten nicht zu beobachten.

Granuloma anulare



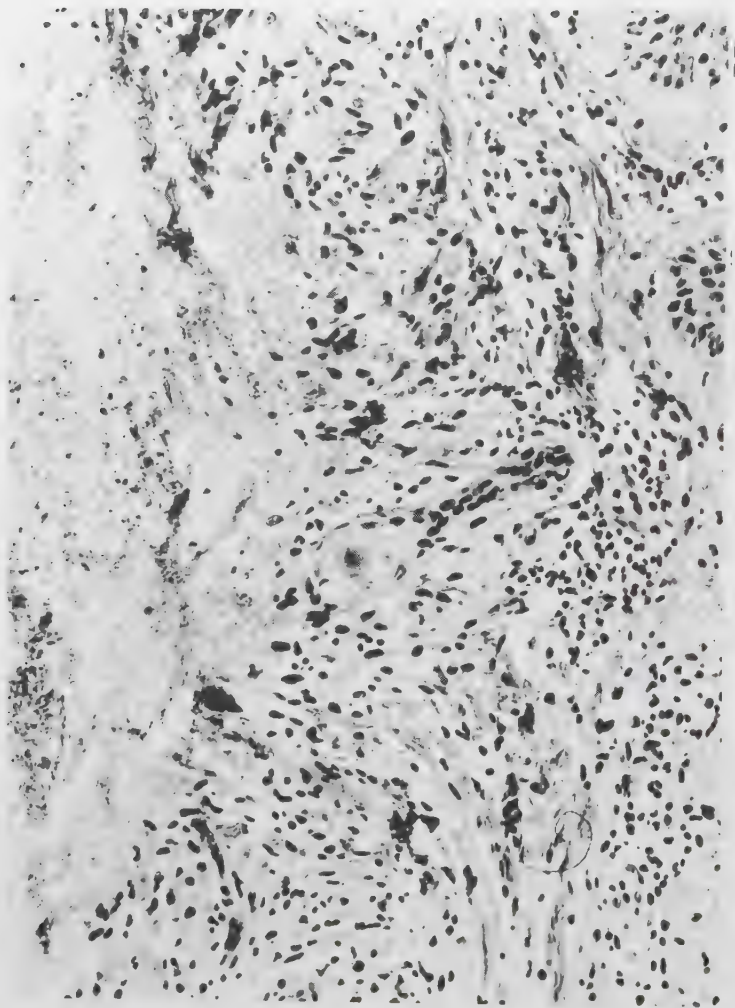
Randgebiet aus einem Granuloma anulare. Am oberen Rand untergegangene Kollagenfasern. Im Zentrum einige aufgequollene Fasern, umlagert von großen, proliferierten, ortsständigen Bindegewebszellen.

Granuloma anulare



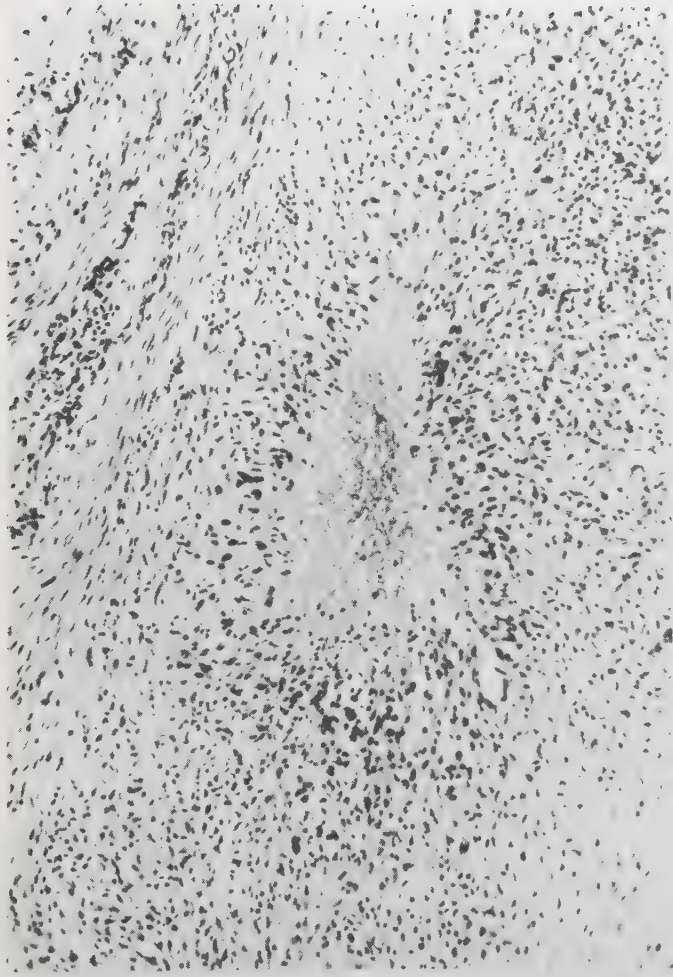
Randgebiet aus einem Granuloma anulare. In der oberen Hälfte der nekrotische Bezirk mit Resten untergegangener Kollagenfasern. Im Rand sieht man das Einstrahlen vereinzelter, fibrinoid aufgequollener Kollagenfasern. Das ganze wird umlagert von diffus gewucherten Bindegewebszellen ohne echte Palisadenbildung. Dazwischen im äußeren Bezirk einige Lymphocyten.

Granuloma anulare



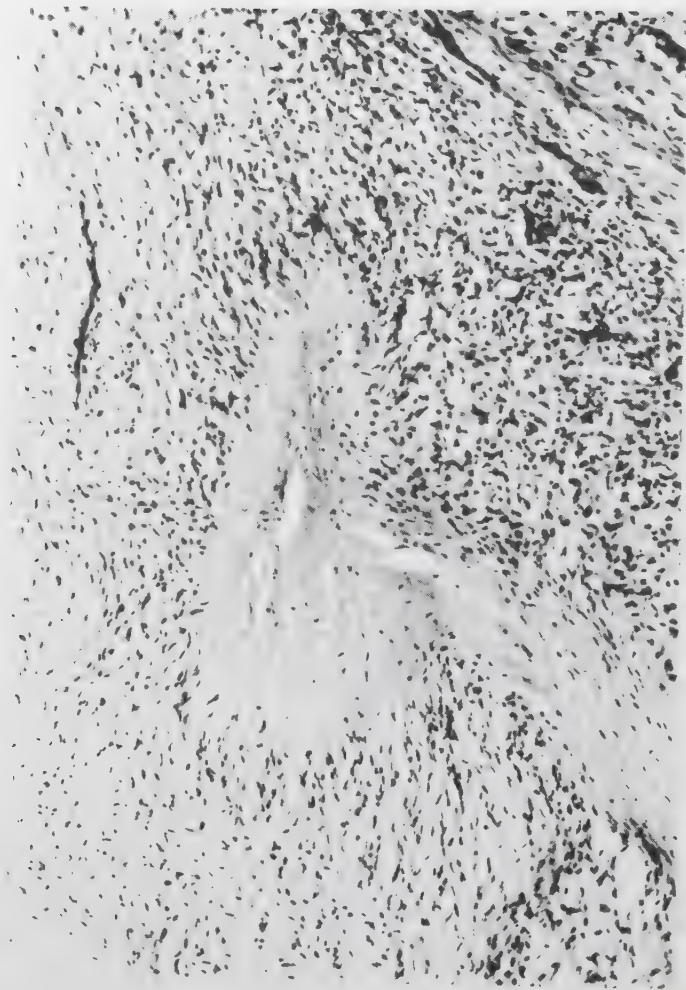
Beschreibung siehe Seite 91.

Rheumaknoten



Kleine, frische CP-Nekrose mit noch nicht vollständig entwickelter Randpalisade.

Rheumaknoten



Mittelschwere CP-Nekrose mit voll entwickelter Randpalisade.

Rheumaknoten



Ältere cp-Nekrose mit zentraler Verflüssigung, Randfibrisierung
und teilweise verdämmernder Bindegewebszellpalisade.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

ANDERSON, W. A. D.:

Pathology. 6. Aufl. Bd. 2. St. Louis 1971, S. 1631.

ARNDT, G.:

Zur Kenntnis des Granuloma anulare (Radcliffe-Crocker).
In: Arch. f. Dermat. 108 (1911), S. 229 - 261.

ARZT, L.:

Granuloma anulare. In: Zbl. Hautkrkh. 81 (1952), S. 117.

BENEKE, G.:

Pathologische Anatomie der rheumatoiden Arthritis. In:
Therapiewoche 21. 1 (1971), S. 709 - 721.

BOLDT, A.:

Beitrag zur Klinik und Ätiologie des Granuloma anulare.
In: Arch. f. Dermat. 179 (1939), S. 603 - 610.

BOWERS, R. E.:

The histology of Granuloma annulare compared with that
of the Necrobiotic Nodules of Rheumatoid Arthritis.
In: Brit. J. Dermat. 61 (1949), S. 247 - 250.

BRUN, A.:

Ein Beitrag zur Kenntnis des Granuloma anulare (Radcliffe-
Crocker). In: Arch. f. Dermat. 135 (1921), S. 117 - 132.

BURSTONE, M. A.:

Histochemical demonstration of proteolytic activity in
human neoplasma. In: I. nat. Cancer Inst. 16 (1956),
S. 1149.

BYWATERS, E. G. L., L. E. GLYNN und A. ZELDIS:

Subcutaneous Nodules of Still's Disease. In: Ann. rheum.
Dis. 17 (1958), S. 278 - 285.

CHLUD, K.:

Chronische Polyarthrititis - Pathologisch-anatomisches
Konzept, Pathogene Kettenreaktion, Medikamentöse Be-
einflussung. Karlsruhe 1974. (=Rheuma-Forum Bd. 3),
S. 29 - 32.

COLLINS, D. H.:

The Pathology of Articular und Spinal Diseases.
London 1949, S. 191 - 197.

DRAHEIM, J. H., L. C. JOHNSON und E. B. HELWIG:

A Clinicopathologic Analysis of "Rheumatoid" Nodules
Occurring in 54 Children. In: Amer. J. Path. 35 (1959),
S. 678.

EICHMANN, Th.:

Granuloma anulare und Rheumatismus. In: Dermatologica
147 (1973), S. 25 - 35.

FASSBENDER, H.-G.:

Spezifische und unspezifische Strukturen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. In: Z. Rheumaforschg. 28 (1969), S. 60 - 71.

FASSBENDER, H.-G.:

Zwei unterschiedliche Formen pathologisch-anatomischer Gewebsprozesse bei primär chronischer Polyarthrit. In: Verh. d. dtsch. Ges. f. Rheumatol. 1 (1969), S. 222 - 227.

FASSBENDER, H.-G.:

Die primär nekrotisierende Form der primär chronischen Polyarthrit. In: Therapiewoche 20. 40 (1970), S. 3391 - 3395.

FASSBENDER, H.-G.:

Morphologische Grundlagen der chronischen Polyarthrit. In: Phys. Med. u. Reh. 11 (1971), S. 238 - 241.

FASSBENDER, H.-G.:

Pathologie rheumatischer Erkrankungen. Berlin, Heidelberg und New York 1975. S. 146 - 155.

FRENKEN, J. H. und O. J. THIJE:

A Really Generalized Granuloma Annulare. In Dermatologica 134 (1967), S. 73 - 83.

GANS, O.:

Histologie der Hautkrankheiten. Bd. 1. Berlin 1925, S. 547 - 551.

GARDNER, D. L.:

The Pathology of Rheumatoid Arthritis. London 1972, s. 33.

GERTLER, W.:

Systematische Dermatologie und Grenzgebiete. Bd. 1. Leipzig 1970, S. 379 - 381, 384 - 386.

GIESEKING, R.:

Das feinmikroskopische Bild des Rheumatismus nodosus.

In: Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie. Bd. 138. Hrsg. v. F. Büchner. Stuttgart 1968/69, S. 292 - 320.

GIESEKING, R., A. BÄUMER und L. BACKMANN:

Elektronenoptische Untersuchungen an Granulomen des Rheumatismus nodosus. In: Z. Rheumaforschg. 28 (1969), S. 172 - 173.

GLEITZ, T. und H.-J. HEITE:

Das Krankheitsbild des Granuloma annulare in häufigkeitsanalytischer Betrachtungsweise. In: Arch. f. Dermat. 199 (1954), S. 92 - 108.

GOTTRON, H. A.:

Haut und Rheuma. In: Mts. kurse f. d. ärztl. Fortbildg. 2 (1954), S. 56 - 64.

GOTTRON, H. A.:

Zur Pathogenese rheumatischer Hautreaktionen. In: Dermat. Wschr. 132 (1955), S. 1007 - 1015.

GOTTRON, H. A.:

Granuloma anulare. In Dermatologie und Venerologie, Hrsg. v. H. A. Gottron und W. Schönfeld. Stuttgart 1963, S. 225 - 246.

GRÜTZ, O. und E. HORNEMANN:

Beiträge zur Klinik und Histologie des Granuloma anulare. In: Arch. f. Dermat. 136 (1921), S. 1 - 11.

HAHN, K.-J.:

Erkrankungen der Gelenke und des Bindegewebes. In: Innere Medizin. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. Hrsg. v. G. Schettler. 4. Aufl. Bd. 2. Stuttgart 1976. S. 558 - 593.

HARTMANN, F. und H. DEICHER:

Bindegewebe. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. v. W. Siegenthaler. Stuttgart 1976, S. 922 - 966.

HIROHATA, K. und F. ISHIDA:

Multiple pseudoxanthomatöse Rheumaknoten. In: Z. f. Rheumatol. 34 (1975), S. 114 - 122.

JACOBI, F.:

Granuloma annulare. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Hrsg. v. J. Jadassohn. Berlin 1931, S. 801 - 810.

KEIL, H.:

Rheumatic Subcutaneous Nodules und Simulating Lesions. In: Medicine, Analytical Reviews of General Medicine, Neurology und Pediatrics. Hrsg. v. D. L. Edsall, Alan M. Chesney u. a. Baltimore 1938, S. 304 - 341.

KLINGE, F.:

Der Rheumatismus. München 1933. (= Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere. Hrsg. v. W. Hueck und W. Frei. Bd. 27).

KORTING, G. W. und R. DENK:

Dermatologische Differentialdiagnose. Stuttgart, New York (1974), S. 75 - 78.

LEINBROCK, A.:

Granuloma anulare giganteum. In: Der Hautarzt 6 (1955), S. 447 - 455.

LETTERER, E.:

Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme.
Ein Lehrbuch. Stuttgart (1959), S. 726 - 727.

LEVER, W. F.:

Histopathology of the skin. Lippincott u. Philadelphia
1949. (Deutsche Übersetzung von Peter G. Hesse, Stutt-
gart 1958), S. 114 - 118.

LITTLE, G.:

Granuloma anulare. In: Brit. J. Dermat. 20 (1908),
S. 317 - 329.

LUGT, L. van der:

About the Limitation of the Clinical Picture Granuloma
annulare. In: Dermatologica 139 (1969), S. 374 - 380.

LUTZ, W.:

Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Basel
1957, S. 357 - 359.

MALDYK, F. und M. WALCZAK:

Histological and histochemical picture of the rheumatoid
nodule. In: Dermatologia (Warsz. 6 (1968), S. 85.

MÜLLER, W.:

Zur Immunpathogenese der chronischen Polyarthrititis.
In: Therapiewoche 21. 1 (1971). S. 721.

NOWOSLAWSKI, A. und W. J. BRZOSKO:

Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: Path. europ.
2 (1967), S. 302 - 321.

RADCLIFFE-CROCKER, H.:

Granuloma annulare. In: Brit. J. Dermat. 14 (1902), S. 1 -

REINHARD, M., W. UNDEUTSCH, P. LAMPE und G. LÜDERS:

Das atypische Granuloma anulare. In: Arch. Derm. Forsch.
240 (1971), S. 79 - 94.

SANDRITTER, W., G. BENEKE, W. KNOTH, H. LÖFFLER, K.

SALFELDER und J. SCHORN:

Histopathologie. Lehrbuch und Atlas für Studierende und
Ärzte. 6. Aufl. Stuttgart und New York 1975, S. 195.

SANDRITTER, W. und C. THOMAS:

Makropathologie. Lehrbuch und Atlas für Studierende und
Ärzte. 3. Aufl. Stuttgart und New York 1975, S. 221.

SCHNEIDER, S.:

Zur Ätiologie des Granuloma anulare unter besonderer
Berücksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels. Med.
Diss. Mainz 1974, S. 12 - 17 und 74.

SOKOLOFF, L., R. McCLUSKEY und J. J. BUNIM:

Vascularity of the early subcutaneous nodule of rheumatoid
arthritis. In: A. M. A. Arch. Path. 55 (1953), S. 475 -
495.

SOKOLOFF, L.:

The pathophysiology of the peripheral blood vessels in collagen diseases. In: The peripheral blood vessels. Hrsg. v. J. H. Orbinson u. D. E. Smith. Baltimore 1963, S. 297 - 325.

STETTLER, E.:

Beitrag zur Kenntniss des Granuloma anulare. In: Arch. f. Dermat. 132 (1921), S. 322 - 328.

STÜHMER, A.:

Granuloma anulare. In: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten. Eine zusammenfassende Darstellung für die Praxis. Hrsg. v. L. Arzt und K. Zieler, Berlin und Wien 1934, S. 668 - 671.

WAGNER, G.:

Granuloma anulare. In: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Hrsg. v. H. G. Bode und G. W. Korting, Stuttgart 1962, S. 282 - 284.

WATZKA, M.:

Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. Stuttgart und New York 1969, S. 32 - 35.

IX. DANKSAGUNG

Mein Dank für Rat und Hilfe gilt Herrn Professor Dr. med. H.-G. Faßbender, dem Leiter des Zentrums für Rheuma-Pathologie in Mainz, der mir ein Präparat Granuloma anulare und 68 Präparate cP-Nekrosen einschließlich der Begleitzettel für histologische Untersuchungen zur Verfügung gestellt hat.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. G. W. Korting, dem Direktor der Universitäts-Hautklinik in Mainz, daß er mir freundlicherweise 28 histologische Präparate Granuloma anulare seiner Klinik zur Verfügung gestellt hat.

Herrn Oberarzt Dr. med. N. Hoede von der Universitäts-Hautklinik in Mainz danke ich für die Überlassung der Begleitzettel für histologische Untersuchungen dieser Präparate.

Bei Frau E. Schöffler-van der Koelen bedanke ich mich sehr herzlich für die jederzeit freundliche Unterstützung und Betreuung.

Gedankt sei auch Herrn H. Buschsieper, Trier, für die Erstellung der Reinzeichnungen.

X. LEBENSLAUF

Am 27. 11. 1947 wurde ich als erster Sohn von drei Kindern des Zollbeamten Eustachius Heß und seiner Ehefrau Lore, geb. Henneberger in Lörrach/ Baden geboren. Von Ostern 1954 bis Ostern 1958 besuchte ich die Volksschule in Lörrach, anschließend das Hans-Thoma-Gymnasium in Lörrach bis Ostern 1964. Danach wechselte ich an das Gymnasium Schopfheim über, das ich im Dezember 1966 mit der Oberstufenreife verließ.

Vom 1. April 1967 bis zum 31. März 1971 gehörte ich der Bundeswehr als Soldat auf Zeit an und bin heute nach einigen Wehrübungen Oberleutnant d. R.

Noch während meiner Bundeswehrzeit besuchte ich ab August 1969 das Abendgymnasium in Aachen, das ich im Dezember 1972 mit dem Zeugnis der Reife abschloß.

Ab Sommersemester 1973 studierte ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg/Breisgau Medizin. Dieses Studium setzte ich im Wintersemester 1973/74 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz fort. Im August 1975 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab, im August 1976 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und im August 1978 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Vom Oktober 1978 bis September 1979 absolvierte ich das Praktische Jahr für Medizinstudenten an den Städtischen Krankenanstalten in Idar-Oberstein, wo ich am 15. Oktober 1979 den schriftlichen Teil und am 26. Oktober 1979 den mündlichen Teil des dritten Abschnittes der ärztlichen Prüfung bestand. Am 31. Oktober 1979 erhielt ich die Approbation als Arzt und bin seit 1. November 1979 Assistenzarzt an der urologischen Abteilung des Krankenhauses Itzehoe.

Todtweins / Schwandl, 28.10.1979
J. H. H. S.

